

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Irena Radoman

**ZNAČAJ ISPITIVANJA MOTORNE FUNKCIJE ŽUČNE
KESICE RADIONUKLIDNOM I ULTRASONOGRAFSKOM
METODOM U BOLESNIKA SA OBOLJENJIMA
HEPATOBILIJARNOG SISTEMA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Irena Radoman

**ASSESSMENT OF GALLBLADDER MOTOR FUNCTION
USING RADIONUCLID AND ULTRASONOGRAPHY
METHODS IN PATIENTS WITH DISEASES OF
HEPATOBIILIARY SYSTEM**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor:

Prof. dr Mirjana Stojković, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Milorad Petrović, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. **Prof. dr Dragan Tomić**, redovni profesor, Medicinski fakultet, Predsednik komisije
2. **Prof. dr Nada Kovačević**, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu
3. **Doc dr Nebojša Petrović**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane:

Rad posvećujem Mihailu, Milici i Vladimiru, onima koje najviše volim i bez kojih sve ovo ne bi imalo smisla.

Zahvaljujem se:

- Prof. dr Nadi Kovačević, na nesebičnoj pomoći i prenijetom znanju i iskustvu u liječenju pacijenata sa gastrointestinalnim oboljenjima.
- Prof. dr Mirjani Stojković, mentorki, na svoj pomoći.
- Prof. dr Miloradu Petroviću, komentoru, na vrijednim sugestijama tokom izrade doktorske teze.
- Prof. dr Veri Ariko na velikoj pomoći tokom izrade disertacije.
- Kolektivu Klinike za GEH Kliničkog centra Srbije (KCS) i Klinike za nuklearnu medicine KCS.

Posebnu zahvalnost, van konkurencije, dugujem svojim roditeljima, Budimiru i Radmili i sestri Nađi, koji su mi pomogli da istrajem u svom nastojanju da ova doktorska teza ugleda svjetlost dana.

Autor

Rezime

Cilj rada je procena funkcionalne sposobnosti holeciste neinvazivnim metodama, odnosno pomoću ultrazvuka i holecistoscintigrafije kao pomoćne metode.

Ukupno je urađeno 133 bolesnika pomoću ultrazvuka a 32 pomoću holecistoscintigrafije. U odnosu na vrednosti u KG, dobijene su značajno snižene vrednosti ejekcione frakcije (EF) i brzine pražnjenja (ER) žučne kese ($p < 0.05$) u odnosu na kontrolnu grupu u grupama bolesnika sa akutnim holecistitisom, hroničnim kalkuloznim i hroničnim akalkuloznim holecistitisom, diskinezijom i helicobakter pilori infekcijom. U grupama bolesnika sa polipima žučne kese i gastroezofagusnim refluksom nisu dobijene značajne razlike ($p > 0.05$) ovih parametara u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe je postojala korelacija između rezultata dobijenih primenom ultrazvučne metode i holecistoscintigrafije u grupama bolesnika sa akutnim holecistitisom, hroničnim kalkulusnim i hroničnim akalkulusnim holecistitisom i diskinezijama žučne kese.

Dobijeni rezultati ukazuju na značajno smanjenje motiliteta žučne kese u bolesnika sa akutnim holecistitisom, hroničnim kalkulusnim i nekalkulusnim holecistitisom, diskinezijom i onima sa infekcijom H. Piloni. Blagovremena dijagnostika bi ubrzala njihovo lečenje čime bi se izbegle komplikacije. S obzirom na korelaciju rezultata dobijenih primenom obe metode, sigurno da je bolje ovo ispitivanje raditi primenom UZ kao neradioaktivne metode. Ipak, radi ispitivanja celokupnog ciklusa, ukoliko je potrebna preciznost ili u slučaju nekonkluzivnog nalaza, može se raditi i holecistoscintigrafija.

Ključne reči: motorna funkcija žučne kese, ultrasonografija, oboljenja hepatobilijarnog sistema

Naučna oblast: Interna medicina

Uža naučna oblast: Gastroenterologija

UDK broj:

Summary

The aim is assessment of the functional ability of gallbladder with non invasive methods, using ultrasound and cholecystoscintigraphy.

Total of 133 patients was investigated with ultrasound and 32 with cholecystoscintigraphy. In comparison to control group, significantly lower values of ejection fraction (EF) and ejection rate (ER) of gallbladder are obtained ($p < 0.05$) in the groups of patients with acute cholecystitis, chronic acalculous and chronic acalculous cholecystitis, dyskinesia and Helicobacter pylori infection. In the groups with polyps and gastroesophageal reflux, were not obtained significant differences in comparison to the control group ($p > 0.05$). Also, correlation existed between the results obtained with ultrasound and cholecystoscintigraphy in patients with acute cholecystitis, chronic calculous and chronic acalculous cholecystitis as well as dyskinesias.

The results obtained show significantly lower motility of gallbladder in patients with acute cholecystitis, chronic cholecystitis, noncalculous cholecystitis, dyskinesias and Helicobacter pylori infection. Prompt diagnosis will lead to appropriate and early treatment thus avoiding complications. It is suggestible to perform ultrasound assessment of gallbladder motility whenever it is possible. Radionuclide method should be used only in cases when ultrasonographic result is inconclusive.

Scientific area: Internal Medicine

Scientific sub-area: Gastroenterology

UDC number:

Sadržaj

1. UVOD	12
1.1 Anatomija bilijarnog trakta	12
1.1.1. Anatomija jetre, intra i ekstrahepatičnih žučnih puteva	12
1.1.2. Vaskularizacija, inervacija i limfna drenaža žučne kese	14
1.1.3. Anatomija Vaterove ampule	15
1.1.4. Anatomija Oddijevog sfinktera	15
1.2. Motorna funkcija žučne kese	15
1.2.1. Punjenje žučne kese	16
1.2.2. Pražnjenje žučne kese	17
1.3. Motilitet duktalnog sistema bilijarnog trakta	19
1.4. Motorna funkcija oddijevog sfinktera	20
1.5. Protok žuči	20
1.6. Poremećaji motorne funkcije žučne kese u različitim oboljenjima	20
1.6.1. Kalkuloza žučne kese	20
1.6.2. Vrste žučnih kamenaca	21
1.6.3. Asimptomatska bilijarna kalkuloza	21
1.6.4. Akutni kalkulozni holecistitis	22
1.6.5. Hronični holecistitis	24
1.6.6. Holedoholitijaza	24
1.6.7. Diskinezija žučne kese	25
1.7. Helicobacter Pylori infekcija	27

1.7.1. Mikrobiološke karakteristike Helicobacter pylori.....	27
1.7.2. Epidemiologija H. pylori infekcije.....	27
1.7.3. Uticaj H. pylori na sekreciju želudačne kiseline.....	28
1.7.4. Helicobacter pylori - tok infekcije	29
1.7.5. Akutni H.Pylori gastritis.....	29
1.7.6. Hronični H.Pylori gastritis.....	29
1.7.7. Ulkus želuca	30
1.7.8. Hronični H.Pylori atrofični gastritis i razvoj karcinoma želuca.....	30
1.7.9. Malt B ćelijski limfom.....	30
1.7.10. H. pylori i infekcija žučne kese	31
1.7.11. H.pylori i kalkuloza žučne kese.....	31
1.8. Ultrasonografija u dijagnostici oboljenja bilijarnog trakta	32
1.8.1 Ultrazvučne karakteristike akutnog holecistitisa	33
1.8.2 Akutni akalkulozni holecistitis.....	34
1.8.3 Hronični holecistitis.....	35
1.9. Hepatobilijarna scintigrafija.....	35
1.9.1 Definicija.....	35
1.9.2 Primena.....	36
1.9.3 Interpretacija nalaza.....	36
1.9.4 Primena HBS u oboljenjima bilijarnog trakta.....	42
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	45
3. MATERIJAL I METODE.....	45
3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja.....	45
3.2. Ispitanici.....	45
3.3. Kriterijumi za dijagnozu poremećaja motiliteta žučne kese.....	46
3.4. Ultrasonografsko ispitivanje morfoloških karakteristika i motorne funkcije žučne kese	46

3.5. Radionuklidno ispitivanje motorne funkcije	
žučne kese (holecistoscintigrafija)	48
3.6. Statistička analiza	48
4. REZULTATI	49
4.1. Demografski podaci	49
4.2. Hronični kalkulozni holecistitis	50
4.3. Akalkulozni holecistitis	52
4.4. Diskinezija žučne kese	55
4.5. Polipi žučne kese	57
4.6. Debljina zida žučne kese	60
4.7. Helicobacter pylori infekcija	63
4.8. Akutni holecistitis	64
4.9. Duodenogastrični refluks	66
4.10. Kalkulozni holecistitis	68
4.11. Polipi holeciste	70
4.12. GERB	75
4.13. Gastritis	74
4.14. Hiatus hernia	76
4.15. Holedohus	77
4.16. Ciroza jetre	79
4.17. Ulcus bulbi duodeni	81
4.18. Helicobacter pylori infekcija	83
4.19. Gastroduodenalni refluks	84

4.20. Steatoza jetre.....	86
4.21. Zadebljali zid holeciste.....	87
4.22. Kalkulozni holecistitis i H.pylori.....	89
4.23. Diskinezija i H.pylori	89
4.24. Polipi holeciste i H.pylori.....	89
4.25. Korelacija rezultata radionuklidne i UZ metode.....	89
 5. DISKUSIJA.....	 92
6. ZAKLJUČCI.....	103
7. LITERATURA.....	105

1. UVOD

1.1. Anatomija bilijarnog trakta

1.1.1. Anatomija jetre, intra i ekstrahepatičnih žučnih puteva

Jetra je sastavljena od velikog broja funkcionalnih jedinica koje se nazivaju jetreni režnjići (lobulusi), heksagonalnog oblika. U središtu lobulusa nalazi se centralna vena, oko koje se zrakasto šire gradice jetrenih ćelija-hepatocita. Gredica se sastoji od dva niza hepatocita između kojih se nalazi žučni kanalići. Jetreni režnjići su međusobno razdvojeni vezivnom pregradom koja sadrži venule nastale grananjem portne vene i jetrene arteriole nastale grananjem hepatičke arterije, te žučne kanale i limfne sudove. Venska krv iz portalnih venula u vezivnim pregradama teče jetrenim sinusoidama prema središtu jetrenog režnjića u centralnu venu. Jetreni sinusoidi sadrže brojne otvore te supstance iz venske krvi lako odlaze u prostor između ćelija zida sinusoida i jetrenih ćelija. Taj prostor se naziva *Disseov* prostor, iz kojeg tečnost odlazi u limfne sudove.

Centralne vene svakog režnjića ulivaju se u veće sabirne vene, sve do jetrinih vena (4-5 jetrenih vena) –(vv hepaticae), koje se ulivaju u donju šuplju venu (lat. *vena cava inferior*). Druge vrste ćelija, Kupfferove ćelije, raspoređene su uz zidove sinusoida i pripadaju retikuloendotelnom sistemu. Odnos *Kupfferovih* ćelija i hepatocita u tkivu jetre je 3:17. Metaboličke funkcije vrše se u parenhimatoznim ćelijama, hepatocitima, dok su *Kupfferove* ćelije deo retikuloendotelnog sistema i imaju sposobnost fagocitoze.

U hepatocitima se stvara žuč, koja žučnim kapilarima (kolangiole), koje se nalaze između između dvostrukih redova hepatocita u jetrenom režnjiću, izlazi iz lobulusa formirajući interlobularne kanaliće. Iz tih kanalića žuč odlazi u sve veće vodove sve do 5-6 cm dugog zajedničkog žučnog voda (lat. *ductus hepaticus communis*), koji nastaje spajanjem levog i desnog žučnog voda. / *ducti hepatici dex et sin* ./Ti kanalići su omotani vezivnim tkivom. Zajednički žučni vod sa izvodnim kanalom (lat. *ductus cysticus*) žučne kese stvara glavni žučovod (lat. *ductus choledochus*). Ekstrahepatične žučne puteve čine desni i levi žučni vod, koji se sjedinjuju u zajednički *ductus hepaticus communis*. Nakon što primi izvodni

kanal žučne kese, dobija naziv ductus choledochus. On prolazi kroz prednju spoljašnju ivicu hepatoduodenalnog ligamenta, silazeći naniže niz prednju stranu portne vene, potom prolazi pozadi glave pankreasa, da bi se završio papilom Vateri, na zadnjem medijalnom zidu nishodnog dela duodenuma. Žučna kesa i njen izvodni kanal (d. cysticus) čine dodatni deo ekstrahepatičkih žučnih puteva. U više od 75% slučajeva, prvi segment se drenira u oba voda i desni i levi hepatikus, ali može se desiti i izolovana drenaža u desni (<10%) ili levi hepatikus (15%). Levi hepatički žučni vod drenira sva tri segmenta levog lobusa jetre. Levi hepatikus ima relativno dug ekstrahepatični tok (2-3 cm) ispod hize lobus quadratus-a (segment 4). Levi hepatični žučni vod nastaje unutar umbilikalne fissure. Prateći tok umbilikalne fissure vertikalno prema falciformnom ligamentu, nastaju segmentne grane segmenta 2 i segmenta 4a. Ulazak ispod hilarnog platoa na bazi lobus quadratus-a omogućava ekspoziciju konfluenta hepatičnih vodova i ekstrahepatične porcije levog hepatičnog voda. Desni hepatični vod ima relativno kratak ekstrahepatični tok (<1 cm). Ovaj žučni vod drenira segmente 5, 6, 7 i 8 i nastaje spajanjem desnog zadnjeg sektorskog voda i prednjeg sektorskog voda. Desni posteriorni sektorski vod nastavlja horizontalni tok na bazi segmenta 5 i 6, gde često može biti vidjen unutar transversalne fissure. Segmentne žučne grane segmenta 6 i segmenta 7 formiraju glavni desni posteriorni sektorski vod. Segmentne grane segmenta 5 i segmenta 8 formiraju desni prednji sektorski vod. Dok desni zadnji sektorski vod nastavlja horizontalni tok, desni prednji sektorski vod teče gotovo vertikalno unutar segmenta 5 (12). U najznačajnije anomalije žučnih vodova, spadaju anatomske varijacije konfluensa hepatičnih vodova, koje je opisao Couinaud 1957. godine. Žučna kesa je kruškastog oblika. Smeštena je u odgovarajućem udubljenju na visceralnoj strani jetre, od koje je odvojena tankim siojem rastresitog vezivnog tkiva, a ređe je usadena u samu jetru. Na njoj se razlikuju tri dela: dno, telo i vrat. Duktus cistikus spaja vrat žučne kese sa zajedničkim žučnim kanalom i prosečno je dugačak 1 cm (0.5-1.5 cm), i širok 1-3 mm.

Mukoza duktus cistikusa stvara spiralna polja koja su okružena tankim mišićnim slojem koji može imati ulogu sfinktera (12,14). Moguće su razne anatomske varijacije spoja duktusa cistikusa sa duktus hepatikus komunisom.

Misićna vlakna žučne kese se pružaju spiralno u dva mera i ukrštanjem stvaraju mrežasta polja (12).

Unutrasnju površinu žučne kese i žučnih kanala pokriva cilindrični epitel, kroz koji se u lumen otvaraju brojne acinusne žlezde koje luče mucin. Ispod sluzokože se nalazi gusta fibrozno vezivna lamina propria, koja gradi zidove i ekstrahepatičnih žučnih puteva. Površnije se nalazi sloj snopova mišićnih vlakana koji okružuje rastresito vezivno tkivo. Sluz se izlučuje pod većim sekretornim pritiskom od strane mukoznih žlezda nego žuč iz jetre.

1.1.2. Vaskularizacija, inervacija i limfna drenaza žučne kese

Jetra dobija krv preko arterije hepatike (25%) i vene porte (75%). Arterija hepatika komunis se odvaja od trunkus celiakusa i dolazi do jetre kroz hepatoduodenalni ligament zajedno sa venom portom. Arterija hepatika komunis može polaziti iz arterije mesenterike superior, a mogu posebno obe hepaticke arterije da polaze direktno iz celijačnog stabla. Desna hepaticka arterija može biti grana arterije mezenterike superior, a leva, grana arterije gastrike sinistri. Postoje varijeteti u međusobnom odnosu arterije hepatike komunis, vene porte i duktus choledochusa u hepatoduodenalnom ligamentu. Arterija cistika se izdvaja iz desne hepaticke arterije i u *Calot*-ovom trouglu se deli na prednju i zadnju granu.

Ekstrahepatični žučni putevi po načinu vaskularizacije su podeljeni u tri segmenta: hilarni, supraduodenalni i retropankreatični. Najveći deo arterijske krvi za supraduodenalni deo doazi od retroduodenalne arterije, a manji od arterije cistike, gastroduodenalne arterije i retroportalnih arterija. Hilarni deo vaskularizuju okolni arterijski krvni sudovi (desna i leva hepaticka arterija), dok retropankreatični deo choledochusa snabdevaju retroduodenalne arterije (12,14).

Venski sudovi prate arterijske i odvoje krv direktno u sistem vene porte. Vene hepatike omogućavaju vraćanje venske krvi iz jetre u donju šuplju venu.

Najcesce ih ima tri: desna, srednja i leva hepaticka vena. Lobus caudatus se drenira preko nekoliko manjih vena direktno u donju šuplju venu.

Limfna drenaža žučne kese se obavlja preko cističnih limfnih sudova do cističnih limfnih zleзда, lokalizovanih na mestu spoja infundibuluma žučne kese i duktus cistikusa. Limfne žlezde smestene duž ekstrahepatičnih žučnih puteva dreniraju limfu iz odgovarajućih regiona. Inervacija jetre je kompleksna.

Nervna vlakna za žučnu kesu i ekstrahepatične žučne puteve polaze od plexusa celiacus i prate arterijske krvne sudove. Motorna nervna vlakna vagusa polaze iz celijačnog ganglion.

Preganglijska simpatička vlakna potiču iz Th 8-9 kičmene moždine. Senzorna simpatička vlakna iz žučne kese prenose informacije preko celijačnog plexusa do Th 8-9 segmenta kičmene moždine.

1.1.3. Anatomija Vaterove ampule

Spoj duktus choledochus i pankreasnog kanala ima različite konfiguracije u zavisnosti od dužine zajedničkog kanala. On može biti dug od 2-17 mm ("Y"-konfiguracija) i nalazi se u 70% osoba, kratak ("V") je pronađen u 20% i odsutan ("U") je u 10% osoba (12-13).

1.1.4. Anatomija Oddijevog sfinktera

Oddijev sfinkter (12, 13, 33) se deli u tri segmenta: 1. gornji sfinkter choledochus-gornji Boyden-ov sfinkter se sastoji od cirkularnih mišićnih vlakana i nalazi se 3 mm. izvan duodenalnog zida, Ovaj sfinkter je sastavljen od vlakana musculus sphincter choledochus proprius i musculus sphincter pancreaticus proprius; 2. vlakna srednjeg Boydenovog sfinktera postavljena su submukozno na nivou duodenalnog prozora, odnosno, intramuralno, obuhvatajući zajednički izvodni kanal duktus choledochus i pankreasnog kanala. Njegova dužina iznosi 15 mm i grade ga cirkularna mišićna vlakna; 3. donji Boyden-ov sfinkter se nalazi u završnom delu duktus choledochus, tj. na nivou papilae duodeni major, od koga nastaje ispupčenje na duodenalnom zidu. Njegova dužina iznosi 3 mm (12). U samoj papili postoje disperzna mišićna vlakna

oko baza valvula, koja idu čak i do njihovih vrhova, čineći musculus sphincter papille, čije kontrakcije uzrokuju erekciju papile. Ispod spajanja holedohusa i pankreasnog kanala, u ampuli se nalazi više poprečno ili koso postavljenih nabora sluznice koji su pomoću frenuluma povezani u uzdužnom smeru, formirajući tako sistem zalistaka (101).

1.2. Motorna funkcija žučne kese

1.2.1. Punjenje žučne kese

Punjenje žučne kese je duga, uglavnom pasivna faza u toku koje hepatična žuč uglavnom ulazi u žučnu kesu, i odvija se kada je pritisak u žučnoj kesi manji od pritiska u zajedničkom žučnom kanalu. Intraluminalni pritisak žučne kese u interdigestivnom periodu iznosi oko 5 mm Hg (0.85 kPa), a pritisak u zajedničkom žučnom kanalu oko 10 mm Hg (1.7 kPa), zbog čega žuč kontinuirano ulazi u žučnu kesu (105). Ovaj kontinuitet se u interdigestivnom periodu povremeno prekida njenim kontrakcijama i pražnjenjem. Intraluminalni pritisak žučne kese najvećim delom određuje tonus glatke muskulature njenog zida. Tonus se ne povećava sa porastom volumena žučne kese (86), u suprotnom, punjenje bi bilo zaustavljeno zbog porasta pritiska. Tako, "kompliansa" (sposobnost rastezanja pri nepromenjenom pritisku) zida žučne kese je velika, a kriva pritisak-volumen pokazuje da relativno velike promene volumena izazivaju male promene pritiska (86). Usled ponovljenih ataka zapaljenja dolazi do fibroze zida žučne kese (hronični holecistitis) i smanjenja njene "komplianse", što dovodi do poremećaja punjenja.

Endogeni faktori koji utiču na punjenje žučne kese još nisu detaljno ispitani. Po mnogima, punjenje žučne kese se odigrava pasivno, što potvrđuje manji nivo CCK-/holecistokinina/ u cirkulaciji u toku ove faze. Međutim, novija zapažanja pokazuju da je punjenje žučne kese aktivan proces, izazvan specifičnim neurogenim i/ iii humoralnim medijatorima koji izazivaju relaksaciju mišićnog sloja njenog zida i kontrakciju Odijevog sfinktera. Progresivna relaksacija mišićnog sloja zida žučne

kese može biti odgovorna za njenu veliku "kompliansu", a porast otpora za protok kroz Odijev sfinkter može skrenuti žuč ka žučnoj kesi.

Pankreasni polipeptid (PP) verovatno reguliše punjenje žučne kese u interdigestivnom periodu izazivanjem relaksacije njene muskulature. Dokazano je da se porast nivoa PP u plazmi održava i do 6 casova posle obroka (23). Stimulacija vagusa dovodi do oslobađanja PP iz pankreasa (24). Produženo oslobađanje PP je zavisno od hormonske stimulacije, pre svega Od CCK. Stimulacija vagusa može uticati na oslobađanje PP preko njegovog efekta na oslobađanje CCK (25). Eksperimenti na kunićima, svinjama i ljudima (12) pokazuju da PP smanjuje oslobađanje žuči u duodenum izazivanjem relaksacije muskulature žučne kese, što olakšava njeno punjenje. Relaksantno delovanje PP nije utvrđeno na izolovanim mišićnim vlaknima zida žučne kese (13), što pokazuje da PP ne deluje direktno na glatku muskulaturu njenog zida. Vazointestinalni polipeptid (VIP) izaziva relaksaciju mišićnog sloja žučne kese. Prisustvo VIP-a (na nervnim završecima i telima nervnih celija) u zidu žučne kese dokazuje njegovu fiziološku ulogu u motilitetu i u sekreciji njenog epitela. Nervna vlakna sa VIP-om dospevaju do žučne kese preko grana nervus vagusa.

Postoje dokazi da adrenergicTM sistem dovodi do relaksacije zida žučne kese, ill možda učestvuje u opštoj regulaciji njene "komplianse". Stimulacija beta adrenergicnih receptora dovodi do slabe relaksacije mišićnih snopova žučne kese in vitro (27). Postoje dokazi da se inhibitorna inervacija muskulature žučne kese odvija preko medijatora koji su slični noradrenalinu. Kao mogući inhibitorni neurotransmiteri se pominju i ATP (12) i VIP (13).

1.2.2. Pražnjenje žučne kese

Pražnjenje je kratka, aktivna faza u toku koje se veći deo sadržaja žučne kese prazni u duodenum. Ono nastaje zbog istovremene kontrakcije mišićnog sloja zida žučne kese i relaksacije Odijevog sfinktera, i rezultat je aktivne stimulacije pomoću neurogenih i hormonskih faktora. Oslobađanje žuči u duodenum obuhvata seriju

kompleksnih reakcija između hepatičke sekrecije žuči i različitih pritisaka koji se stvaraju u žučnoj kesici, duktus cysticusu i Odirjevom sfinkteru.

CCK je glavni hormonski regulator kontrakcije žučne kese. Njegovo oslobađanje iz sluznice proksimalnog dela tankog creva zavisi od prisustva masti, peptida i drugih sastojaka hrane u duodenumu. Utvrđeno je da se kontrakcija žučne kese javlja sa povećanjem koncentracija CCK u plazmi. U toku punjenja žučne kese utvrđene su smanjene koncentracije CCK u plazmi (14, 22).

Maslee (32) je utvrdio da koncentracije CCK u plazmi kod kontrolne grupe (KG) naše iznose 1.5 ± 0.4 pmol/l, a "pik" aktivnosti posle unosa masnog obroka 7.9 ± 0.8 pmol/l. Kontrakcija žučne kese izazvana CCK-om je glatka i kontinuirana (aperistaltična). Posle 15 minuta od stimulacije CCK-om oko 50% sadržaja se evakuira žučne kese, dok posle 30 minuta stepen njenog pražnjenja iznosi 75% (33). Kholil (34) je pokazao na dve grupe ispitanika različitog uzrasta da starenjem opada senzitivnost žučne kese na CCK, i da su potrebne veće koncentracije CCK za izazivanje njene kontrakcije, a i da je ukupna količina izlučene žuči u duodenum u obe grupe bila ista.

Postprandijalna brzina pražnjenja žučne kese i količina žuči koja se izliva u duodenum je različita u zavisnosti od vrste unete hrane (osmolalnost, kalorijska vrednost, količina i konzistencija).

Prisustvo masne hrane u želucu i tankom crevu aktivira više fizioloških mehanizama. Masna hrana može pokrenuti i druge, nepoznate mehanizme koji mogu uticati na kontrakciju zida žučne kese.

Posle 30 minuta od uzimanja čvrstog obroka stepen pražnjenja žučne kese iznosi 30%, a u 120. minutu 80% (35). Lažni obrok izaziva pražnjenje žučne kese koje je u prvih 60 minuta identično sa pražnjenjem izazvanim obrokom, ali maksimalno pražnjenje nikada ne prelazi 65% (38).

Steigerwalt i saradnici su našli prisustvo CCK receptora u glatkoj muskulaturi zida žučne kese, čijom stimulacijom se izazivaju promene intracelularnog cAMP. Agensi koji smanjuju nivo intracelularnog cAMP izazivaju kontrakciju, a oni koji povećavaju nivo dovode do relaksacije zida žučne kese (38).

Regulacija praznjenja žučne kese je pod neurogenom i humoralnom kontrolom, pri čemu je aktivnost nervus vagusa značajna za održavanje tonusa, a CCK za kontrakciju zida žučne kese posle obroka.

1.3. Motilitet duktalnog sistema bilijarnog trakta

Utvrđeno je prisustvo aktin filamenata u hepatocitima, koji mogu imati kontraktilna svojstva i sposobnost pumpanja žuči u veće kanaliće (12). Posmatranja na svežim hepatocitima pokazuju da su kontrakcije prisutne u žučnim kanalićima. Na 60 sekundi se pojavljuju kontrakcije koje prazne kanalikule. Relaksacija je pasivna i traje 5-6 minuta. Kontrakcije kanalikule se ciklično ponavljaju, što ukazuje na postojanje odgovarajućeg regulatornog mehanizma (37).

Duktus cistikus je najuži deo ekstrahepatičnih žučnih puteva. Uloga duktus cistikusa i zajedničkog žučnog kanala u regulaciji protoka žuči kroz jetru i žučnu kesu je nepoznata. Sluzokoža duktus cistikusa u vidu spirale prominira u lumen. U submukoznom delu duktus cistikusa se nalaze mišićna vlakna koja nastavljaju kontinuitet mišićnog sloja zida žučne kese. Smatra se da mišićni sloj duktus cistikusa može imati ulogu sfinktera (38). In vivo eksperimenti su pokazali da pritisci u duktus cistikusu i žučnoj kesi mogu biti nezavisni jedan od drugog, i da se otpor kroz duktus cistikus može menjati posle davanja eptnefrina, morfina i CCK (37,38). Bazalni pritisak u duktus cistikusu je znatno veći od pritiska u žučnoj kesi ili u zajedničkom žučnom kanalu, i iznosi oko 35 mm Hg (5,95 kPa). In vitro eksperimenti pokazuju da glatka muskulatura duktus cistikusa reaguje na različite farmakološke i hormonske stimuluse (45-9). Za sada fiziološki značaj tog zapažanja nije razjašnjen. Zajednički žučni kanal pokazuje dobro definisanu kontraktilnu aktivnost in vitro kod životinja i ljudi (12,13,37,38). Pojedini autori dokazuju motornu aktivnost i pod in vivo uslovima (33). Vise autora je uočilo postojanje retrogradnih talasa pritisaka, koji se šire sa Odijevog sfinktera na distalni deo duktus hloedohusa (33, 37,38). Ludwick pretpostavlja da mišićni sioj zajedničkog žučnog kanala više učestvuje u održavanju tonusa nego u propulsiji žuči. Pritisak u miru u

zajedničkom žučnom kanalu iznosi oko 10 mm Hg (1.7kPa) i nastaje zbog bilijarne sekrecije od strane jetre i otpora izazvanog Odijevim sfinkterom. Smatra se da peristaltika zajedničkog žučnog kanala nema veliki značaj na uticanje žuči u duodenum.

1.4. Motorna funkcija oddijevog sfinktera

Poznato je da se muskulatura Odijevog sfinktera razlikuje od muskulature duodenuma kako anatomski, tako i embriološki (56-7). Odijev sfinkter ima dve uloge: 1. smanjuje dospevanje žuči u duodenum u toku interdigestivnog perioda i 2) u digestivnom periodu se relaksira i omogućava oslobađanje žuči u duodenum.

1.5. Protok žuči

Žuč se kontinuirano stvara u hepatocitima i kroz žučne kanalikule odlazi u veće žučne kanale, sve do zajedničkog žučnog kanala. Dalji protok kroz ekstrahepatične žučne puteve se odvija na dva načina u zavisnosti od toga da li se ispitivanje vrši u interdigestivnom ili digestivnom periodu.

1.6. Poremećaji motorne funkcije žučne kese u različitim oboljenjima

1.6.1. Kalkuloza žučne kese

Kalkuloza žučne kese je jedno od najčešćih oboljenja bilijarnog trakta, a hirurško lečenje kalkuloze žučne kese predstavlja jednu od najčešćih intervencija u abdominalnoj hirurgiji. Na učestalost holecistitisa utiče više faktora: etnička pripadnost, pol, komorbiditeti (*diabetes mellitus, cirrhosis hepatis...*), gojaznost, oscilacije telesne mase, kao i genetski faktori. Uočeno je da rizik od nastanka holecistitisa raste sa godinama starosti, kao i da je veći kod žena u reproduktivnom periodu najverovatnije zbog uticaja estrogena na sekreciju holesterola. Učestalost kalkuloze se smanjuje posle menopauze, a viša je i kod žena koje su koristile kontraceptivne lekove u dužem vremenskom periodu. Epidemiološke studije

govore da 4.6%- 20% svetske populacije ima kalkulozu žučne kese, gde je incidenca viša u razvijenim zemljama, dok je u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama ova stopa nešto niža. Zapaža se da je kalkuloza prisutnija u Evropi i Severnoj Americi, a manje u Aziji.

1.6.2. Vrste žučnih kamenaca

U formiranju žučnih kamenaca odlučujuću ulogu imaju poremećaji u sastavu žuči, mada mogu postojati i drugi uzroci kao npr. hipersaturacija žuči bilirubinom u hemolitičkim bolestima. Postoje tri glavna tipa žučnih kamenaca: holesterolski, crni i braon pigmentni kamenci. Kamenci u holecisti najčešće su holesterolski (80 %) i u formiranju je najznačajniji odnos holesterola sa lecitinom i žučnim solima, kao i koncentracija, tj. stepen staze žuči. Najznačajni faktori rizika za nastanak holesterolskih kamenaca su: gojaznost, insulinska rezistencija, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, multiple trudnoće (visok nivo progesterona). Holesterolski kamenci mogu vremenom da akumuliraju određenu količinu kalcijum bilirubinata ili drugih kalcijumskih soli te tako nastaju mešoviti kamenci, čija površina nalikuje ljusci jajeta i može se detektovati rentgenskim snimkom. Faktori koji određuju nastanak pigmentnih kamenaca su povećana koncentracija nekonjugovanog bilirubina koja u sadejstvu sa kalcijum bilirubinatom kristalizuje i formira pigmentne kamence. Vremenom, zbog brojnih oksidativnih procesa, ovi kamenci poprimaju crnu boju. Crni pigmentni kamenci su često povezani sa hemolizom i nisu inficirani, za razliku od braon pigmentnih kamenaca, koji su inficirani, povezani sa bilijarnom infekcijom i stazom i najčešće se nalaze u intrahepatičkim žučnim putevima (infestacija Trematodama). Kada bakterije hidrolizuju lecitin masne kiseline se vežu za kalcijum i novonastali kamenci imaju konzistenciju gline i braon su boje (12, 14, 101).

1.6.3. Asimptomatska bilijarna kalkuloza

Asimptomatska kalkuloza žučne kese se otkriva slučajno kod pacijenata koji su upućeni na ultrazvučni pregled abdomena zbog nekih drugih simptoma i indikacija. Holecistektomija

kod asimptomatskih pacijenata nije opravdana osim u slučajevima postojanja nekog drugog rizika (rizik za karcinom žučne kese).

1.6.4. Akutni kalkulozni holecistitis

Akutni kalkulozni holecistitis predstavlja akutno zapaljenje žučne kese. Postoji više hipoteza o patofiziologiji akutnog kalkuloznog holecistitisa, jedna od njih objašnjava nastanak akutnog kalkuloznog holecistitisa opstrukcijom cističnog kanala malim i kamencima srednje veličine koji migriraju iz žučne kese ili opstrukcijom velikim kamencima u vratu žučne kese. Međutim, ova hipoteza nije potpuno podržana od strane kliničkih i histoloških studija na ljudima ili eksperimentalnim životinjama. Iako se kamenci mogu naći u cističnom kanalu nije jasno da li oni zapravo imaju ulogu u ometanju protoka žuči. Ova hipoteza je takođe diskutabilna u slučaju akalkuloznog holecistitisa, kao i kod holecistitisa gde postoji samo jedan veliki kamenac, veći od prečnika duktusa cistikusa. Osim toga, učestalost akutnog holecistitisa koji se nadovezuje na hronični je teško objasniti jer bi to značilo ponavljane opstrukcije cističnog kanala. Takođe ovom hipotezom nije moguće objasniti potencijalne faktore koji mogu da izazovu inflamatorni proces. Faktori rizika za nastanak akutnog kalkuloznog holecistitisa isti su kao i za nastanak kalkuloze holeciste. U razvoju akutnog holecistitisa pored opstrukcije duktusa cistikusa značajnu ulogu imaju derivati lecitina, koji mogu biti jedan od pokretača zapaljenjske reakcije u kaskadnom procesu inflamacije. U 75% slučajeva akutni kalkulozni holecistitis ima odličnu prognozu, ali je u 25% slučajeva moguća komplikacija koja nastaje usled opstrukcije duktusa cistikusa kamencima, što posledično dovodi do distenzije zida žučne kesice - hidropsa, a vremenom do ishemije i nekroze. Proliferacija bakterija u takvom stanju može dovesti do razvoja empijema, a bakterijski uzročnici najčešće su *Escherichia coli*, *Enterococcus sp.*, *Klebsiella sp.* i *Enterobacter sp.* Najznačajnije komplikacije akutnog kalkuloznog holecistitisa su : hidrops, empijem, gangrena žučne kese i perforacija, holecistoenterička fistula i opstruktivni ileus. Gangrenozni holecistitis se javlja češće u starijih osoba, kao i imunokompromitovanih i dijabetičara. Ileus nastaje kada dođe do

fistulizacije žučne kese sa crevom i zaglavljivanja kamenca najčešće na nivou valvule Bauchini (21).

Kliničku sliku karakteriše bol ispod desnog rebarnog luka, koji zrači u desnu lopaticu, u vidu spazma ili bilijarne kolike, najčešće nastaje posle unosa obroka bogatog mastima i često može biti praćen mučninom, povraćanjem i nadimanjem. U objektivnom nalazu može se uočiti žutica, povišena telesna temperatura, preznojavanje i tahikardija.

Palpatorno je pozitivan Murphy - ev znak (bolna osetljivost ispod desnog rebarnog luka koja se pojačava na palpaciju ili udah), ali odsustvo Murphy -evog znaka ne isključuje dijagnozu holecistitisa. Dijabetičari i starija populacija često imaju atipičnu kliničku sliku sa blagim simptomima. Gangrenozni holecistitis je češći u dijabetičara i pacijenata starije dobi. Perforacija žučne kese je teška komplikacija koja je najčešće lokalizovana i praćena razvojem periholecistitičnog apscesa a ređe generalizovanog peritonitisa-bilijarni peritonitis. Holecisto-enterička fistula nastaje perforacijom žučne kese u duodenum ili jejunum. U laboratorijskim nalazima može se naći leukocitoza sa skretanjem formule u levo, povišene vrednosti CRP i sedimentacije, povišene vrednosti bilirubina i alkalne fosfataze. Obično se dijagnoza se postavlja ultrasonografskim pregledom. Najčešće se prikazuje karakterističan izgled kamenaca, koji daju eho-senku, a zid holeciste je zadebljao, slojevit . Može se uočiti i mulj, a oko žučne kese može postojati tanak sloj tečnosti. Oko 10% bolesnika ima i holedoholitijazu, tako da se razvija sindrom ekstrahepatičke bilijarne opstrukcije (žutica, tamna mokraća, svetla stolica, groznica, povećanje alkalne fosfataze, gama glutinil tranferaze i bilirubina u krvi). Perforacija žučne kese vidi se ultrasonografski kao veća tečna kolekcija žuči oko holeciste. Peroralna holecistografija se danas retko primenjuje jer je manje specifična od ultrazvučnog pregleda. Holescintigrafija (HIDA) nema značaja u dijagnostici kalkuloze holeciste dok je veoma značajna u funkcionalnom ispitivanju holeciste i proceni prohodnosti duktusa cistikusa. Antibiotiska terapija, spazmolitici, kao i korekcija elektrolitnog disbalansa su prve mere u lečenju akutnog kalkuloznog holecistitisa. Preporučeni antibiotici u lečenju akutnog kalkuloznog holecistitisa su: piperacilin-tazobaktam, ampicilin-sulbaktam ili meropenen, u drugoj liniji primenjuju se cefalosporini treće generacije i metronidazol. Laparoskopska holecistektomija je hirurška metoda izbora, i primenjuje se nakon preoperativno započete

antibiotske terapije. Ova metoda se ne može primeniti u pacijentata kod kojih su se razvile komplikacije: gangrenozno zapaljenje, perforacija, postojanje abscesa, fistula, kao i kod pacijenata sa dzinovskim konkrementima i ekstremno gojaznih. Za pacijente sa pomenutim komplikacijama metoda hirurškog lečenja je klasična holecistektomija (93).

1.6.5. Hronični holecistitis

Pacijenti sa hroničnim holecistitisom mogu biti bez simptoma ili se žale na česte epizode bolova u epigastrijumu i desnom gornjem kvadrantu koji često zrače oko struka i prema lopaticama. Bol je umerenog do jakog intenziteta i ne javlja se posle obroka, i najčešće se javlja noću. Ne javlja se svakodnevno, i tipično se javlja na nekoliko nedelja. Obično se dijagnoza se postavlja ultrazvučnim pregledom. Laboratorijske nalazi kod ovih pacijenata su normalni. Za pacijente sa izraženom kliničkom simptomatologijom savetuje se hirurško lečenje. Postholecistektomijski sindrom se odnosi na pacijente kod kojih tegobe perzistiraju i nakon holecistektomije (bolovi u trbuhu i pod desnim rebarnim lukom, nadutost, dispeptički simptomi).

1.6.6. Holedoholitijaza

Holedoholitijaza je najčešća komplikacija kalkuloznog holecistitisa koja nastaje zbog migracije jednog ili više kamenaca iz holeciste u d.choledochus. Do migracije u holedohus može doći i u slučajevima intrahepatičke litijaze. Primarna holedoholitijaza je veoma retka, i viđa se kod holagitisa različite etiologije, anomalija žučnih kanala, stenoza ili tumora. Klinička slika se manifestuje u zavisnosti od toga da li je došlo do kompletne ili delimične opstrukcije holedohusa. Kompletna opstrukcija holedohusa dovodi do opstruktivne žutice iliolestaze. Tada se kod bolesnika javljaju jaki bolovi po tipu bilijarne kolike. Kod 25% bolesnika razvija se delimična opstrukcija holedohusa te zbog postepene distenzije holedohusa bolovi mogu i izostati, retki su bolesnici bez simptoma u kojih se kamenci otkrivaju slučajno ultrasonografijom ili u toku operacije zbog kalkuloze žučne kesice. Klinički simptomi kod holedoholitijaze uglavnom se ne razlikuju od onih kod holelitijaze,

najčešće se javljaju ponavljani bolovi u epigastrijumu, sa žuticom ili bez nje, povišena temperatura, povraćanje. U slučaju razvoja opstruktivnog ikterusa pacijenti primete tamnu mokraću, i stolice boje gline, a kod potpune opstrukcije holedohusa stolice su sivo bele ili aholične. Tokom trajanja opstruktivnog ikterusa mogu se razviti komplikacije kao što su septikemija, apsces u jetri, akutni pankreatitis, holangitis. nU laboratorijskim analizama kod ovih pacijenata nalazimo: zapaljenski sindrom (povišene vrednosti Le, SE, CRP i fribrinogena), povišene enzimeolestaze kao i povišene vrednosti bilirubina. U dijagnostici holedoholitijaze pored ultrasonografije značajno mesto imaju endoskopska ultrasonografija (EUS), magnetna holangiopankreatografija (MRCP), endoskopska holangiopankreatografija (ERCP). Primena antibiotika neophodna je radi kontrole infekcije, ali definitivna terapija se sastoji u primeni ERCP.

1.6.7 Diskinezija žučne kese

Diskinezija žučne kese se javlja zbog motorne diskoordinacije pojedinih delova bilijarnog trakta, što dovodi do pojave simptoma kod bolesnika. Kompletnim pregledom bilijarnog trakta kod bolesnika sa diskinezijom se ne nalaze organski poremećaji. Usavršavanjem dijagnostičkih metoda za dinamičko ispitivanje motorne funkcije žučne kese, bilijarna diskinezija (23) je prihvaćena kao klinički entitet. Poremećaji motiliteta žučne kese i Odijevo sfinktera dovode do pojave sličnih kliničkih simptoma koji su svrstani pod terminom "diskinezija". U kliničkoj praksi motorna funkcija žučne kese se proučava pomoću HSC (holecistoscintigrafija) i US (ultrasonografija), a Odijevo sfinktera pomoću direktne manometrije.

Poremećaji pražnjenja žučne kese su funkcionalni poremećaji neuromuskularnih struktura BT (bilijarnog trakta) sa poremećenom koordinacijom aktivnosti pojedinih njegovih delova. Poremećaji koordinacije rada delova BT mogu nastati zbog neurorefleksnih i hormonskih poremećaja drugih organa digestivnog sistema (gastroduodenuma, pankreasa i tankog creva). Poremećaji motorne funkcije žučne kese posle stimulacije njenog pražnjenja se ispoljavaju u vidu: 1. hipertonusa pojedinih delova BT (najčešće žučne kese i Odijevo sfinktera); 2. hipotonusa sa oslabljenom

kontrakcijom žučne kese I 3. hiperkinetskog odgovora sa jakim kontrakcijama i ubrzanim protokom žuči.

Hipertonična diskinezija nastaje zbog spazma duktus cistikusa ili Odijeovog sfinktera i nastaje zbog refleksnih nadražaja nervus vagusa kod drugih oboljenja gastrointestinalnog trakta, kod oštrog pregiba duktus cistikusa, anomalija Heister-ovih zalistaka i sluznice duktus cistikusa koji prominiraju u lumen. Kod akutnih zapaljenja žučne kese dolazi do sužavanja lumena duktus cistikusa. Takva žučna kesa se sporo puni kontrastom na peroralnoj holecistografiji, za razliku od žučne kese sa hipertonusom nervus vagusa, koja se normalno puni. Oba ova poremećaja duktus cistikusa dovode do otežanog pražnjenja žučne kese. Tegobe se javljaju posle jela, hladnoće i iscrpljenosti. Bol je praćen mukom, povraćanjem i poremećajima srčanog ritma (najčešće po tipu ekstrasistolije). Disfunkcija Odijeovog sfinktera nastaje zbog funkcionalnih poremećaja (diskinezija Odijeovog sfinktera) ili organskih promena (stenoza papile). Diskinetičan sfinkter može biti hipotoničan, ili, što je češće, hipertoničan. Hipertonična diskinezija stvara prepreku za oticanje žuči u duodenum, što dovodi do povećanja pritiska u bilijarnom stablu i distenzije duktalnog sistema, nadražaja senzitivnih nervnih vlakana i pojave bola. Stenoza papile nastaje kao posledica hronične inflamacije i fibroze Vaterove ampule (13, 23).

Hipotonična diskinezija žučne kese nastaje zbog smanjenog pražnjenja žučne kese kod ove grupe bolesnika odnosno zbog hipotonije mišićnog sloja zida i oslabljene kontrakcije žučne kese. Ovaj poremećaj se često javlja u osoba sa asteničnom konstitucijom. Kontrakcija žučne kese je veoma usporena, a istisnuti volumen žuči nije dovoljan za digestiju unete hrane. Subjektivne tegobe se mogu ispoljiti u vidu bolova ispod desnog rebarnog luka, pojavom muke, gadenja i gubitkom apetita, nadimanjem, opstipacijom, depresijom, hipoaciditetom i atonijom zeluca. Duodenalnom tubažom teško se dobija žuč B, nekada tek posle ponovljene stimulacije (56, 60).

Hiperkineticka-hiperiritabilna diskinezija žučne kese nastaje zbog jake kontrakcije žučne kese i brzog oticanja žuči. Ovaj poremećaj je često udružen sa hiperiritabilnošću i drugih organa digestivnog sistema. Primarna bilijarna diskinezija je često samo deo funkcionalnih poremećaja celokupnog digestivnog trakta. Naglo i potpuno pražnjenje

žučne kese u ovom oboljenju traje oko 20 minuta posle obroka. Bolesnici su obično bez tegoba, osim ukoliko je zbog zapaljenja snižen prag za bol.

1.7. Helicobacter Pylori infekcija

1.7.1. Mikrobiološke karakteristike Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (*H. pylori*) je Gram negativna bakterija, spiralnog oblika, sadrži od 4 do 6 flagela koje joj omogućavaju veliku pokretljivost. Uslovi neophodni za rast bakterije su temperatura do 37 °C, niska koncentracija kiseonika oko 5 %, prisustvo ugljen dioksida do 10 % i pH sredine od 6 do 8. U nepovoljnim uslovima bakterija može iz helikoidne forme preći u kokoidnu formu koja ima sferičan oblik. Višegodišnja istraživanja i proučavanja ove bakterije, otkrila su najvažnije patogene karakteristike ovog mikroorganizma: mikroaerofilija, ureaza, adhezini, citotoksini, proteolitički enzimi, lipopolisaharidi, pokretljivost i dr. *H. pylori* nastanjuje želučanu sluznicu zahvaljujući svojoj pokretljivosti, flagelama i drugim morfološkim karakteristikama. Kolonizacija bakterije u želucu čini da zauzima mukusni sloj, a neposredno uz želučani epitel, gde je pH skoro neutralan. Takva kolonizacija u želučanoj sluznici dovodi do odsustva imunog odgovora domaćina. *H. pylori* ima najveći afinitet, tkivni tropizam za antralnu mukozu želuca zahvaljujući prisustvu specifičnih adhezivnih molekula na površini ove bakterije. Dosadašnja istraživanja su pokazala da veoma mali broj bakterija adherira za neoplastične ćelije, jer prema dosadašnjim saznanjima maligne ćelije gube receptore za *H. pylori*. Ureaza enzim u *H. pylori* ima višestruku ulogu: obezbeđuje preživljavanje bakterije u kiselj sredini i pomaže razgradnju na amonijak i ugljen dioksid. Amonijak deluje citotoksično na epitel želuca, prisustvo ureaze sprečava dejstvo antitela na antigene bakterije, pored toga amonijak je produkt neophodan za sintezu proteina same bakterije. Karakteristično je za *H. pylori* velika heterogenost koja je uslovljena, fenotipskim i genotipskim varijacijama pod uticajem faktora spoljne sredine i domaćina (44, 46).

1.7.2. Epidemiologija H. pylori infekcije

Danas je H. pylori infekcija poprimila karakteristike pandemije. U zemljama sa niskim ekonomskim standardom preko 50 % stanovništva se inficira u prvoj deceniji života, dok je u visoko razvijenim zemljama taj procenat manji, i raste sa godinama starosti te je u petoj i šestoj deceniji života više od 50 % inficirano ovom bakterijom.

1.7.3. Uticaj H. pylori na sekreciju želudačne kiseline

Zbog kolonizacije želudačne sluznice ovom bakterijom javlja se inflamatorni infiltrat/ polimorfonukleari i mononukleari/Takoje prisutan je veliki broj limfocita klase B koji lokalno sekretuju antitela, IGA i IGG klase.Kod hronične infekcije sa H. pylori u cirkulaciji su prisutna antitela IGG i IGA klase, dok se antitela IGM retko nalaze čak i u akutnoj infekciji..Najnovija otkrića idu u prilog da H. pylori može da sintetiše proteazu koja razlaže imunoglobuline, što čini odgovor domaćina neefikasnim. Odnos između proinflamatornih citokina i stimulacije antiinflamatornih citokina bitan je u ishodu bolesti tj infekcije. Sluznica korpusa želuca povećano sekretuje kiselinu u prisustvu H. pylori, kao rezultat povećanog oslobađanja gastrina iz antruma.Povećana sekrecija kiseline, dovodi do povećane kiselosti u duodenumu, nastanka ulkusa duodenuma i razvijanja gastrične metaplazije u koju se nastanjuje H.pylori.Infekcija želuca sa H. pylori može različito uticati na sekreciju želudačne kiseline . U manjeg broja osoba, dolazi do samnjene kiselosti u želuca, razvoja atrofičnog gastritisa i povećanog rizika za razvoj karcinoma želuca. Kiseli želudačni sok stimuliše sintezu i oslobađanje somatostatina koji blokira oslobađanje gastrina, fiziološka negativna povratna sprega. Kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom /UD/ i infekcijom H. pylori, postoji povećana sekrecija kiseline, kao i povećano oslobađanje gastrina iz antruma, takodje pojačan odgovor sluznice korpusa želuca na gastrinsku stimulaciju. Zbog povećane kiselosti u duodenumu tokom H. Pylori /Helicobacter pylori / infekcije, na duodenalnoj mukozi se razvija gastrična metaplazija, te se na poljima metaplazije, naseljava H. pylori sto dovodi do nastanka UD. Da nema metaplazije, H. pylori ne bi mogla da naseli normalnu duodenalnu sluznicu. Nasuprot ovome, u nekim slučajevima H.pylori dovodi do značajne hiposekrecije kiseline, ili ahlorhidrije kompletne.Korpusna i antralna mukoza su infiltrirane ćelijama hronične ili

akutne inflamacije , takodje postoji različit stepen atrofično gastritisa kao i intestinalna metaplazija. Osobe sa H.pylori infekcijom i hipohlorhidrijom češće oboljevaju od karcinoma želuca. To se objašnjava patofiziološkim mehanizmom, gde se u ahlorhidriji želudac naseljava različitom bakterijskom florom koja buja i proizvodi nitrozamine koji su potencijalno karicinogeni (108).

1.7.4. Helicobacter pylori - tok infekcije

Infekcija se prenosi oro-oralnim , feko-oralnim i gastro-oralnim putem. Poznato je da usna duplja čini rezervoar za H. pylori, tako da se bakterija može izolovati PCR tehnikom iz salive i tkiva usne duplje. Oro-oralni put infekcije je najčešći u porodici, ustanovama zatvorenog tipa, što uslovljava teškoće u eradikaciji i lečenju kao i mogućnost reinfekcije. U feko-oralnim infekcijama najčešći put prenošenja je voda u kojoj se nađe ova bakterija , tako da se u organizam unosi ili preko zagađene vode ili preko presne hrane- voće , povrće. Gastro-oralni put infekcije javlja se među decom u školama, ili profesionalno kod osoba koje se bave endoskopijom zbog nedovoljne dezinfekcije endoskopa. Po oralnom ulasku u organizam H. pylori, se nastanjuje na površini epitelnih ćelija želuca. Bakterijski produkti i aktivne hemotoksične supstance, aktiviraju ćelije inflamacije.

1.7.5. Akutni H.Pylori gastritis

Akutnu fazu infekcije prati hipohlorhidrija i smanjena sekrecija askorbinske kiseline. Akutni gastritis traje kratko, može spontano da se sanira , zapaljenski infiltrat se tada povlači i sluznica vraća svoj normalan izgled , ili što se dešava kod većine , izostane adekvatan imuni odgovor, infekcija se ne ukloni, te zapaljenje prelazi u hroničnu fazu.

1.7.6. Hronični H.Pylori gastritis

U fazi razvoja hroničnog H.pylori gastritisa , značajno mesto zauzimaju B limfociti koji migriraju u limfne folikule, produkuju plazma ćelije koje sintetišu IgA antitela , koja čine

zaštitna antitela sluznice. Uprkos IGA antitelima H.pylori se ne eradiciira , već i dalje perzistira , što utiče na stvaranje folikula kao znaka hroničnog gastritisa .

1.7.7. Ulkus želuca

Nastaje na podlozi hroničnog H.pylori gastritisa ,gde hronična inflamacija zauzima antrum i korpus želuca .Hronična inflamacija u korpusu čini da parijetalne ćelije budu manje osetljive na gastrin, njegovo povišenje neće dovesti do većeg stvaranja kiseline, tako da će koncentracija kiseline biti normalna ili snižena .Hronična gastritis korpusa ima tendenciju ka atrofiji sluznice i daljem smanjenju lučenja kiseline. Konačno to dovodi do hroničnog difuznog gastritisa i multifokalne atrofije sluznice, kao i povećanog rizika za razvoj ulkusa želuca.

1.7.8. Hronični H.Pylori atrofični gastritis i razvoj karcinoma želuca

Atrofični gastritis nastaje kao direktna posledica H. PYLORI infekcije i imunog odgovora organizma.Na tok i razvoj hroničnog atrofičnog gastritisa utiče između ostalog i vrsta H.pylori infekcije .Brojne histološke i imunološke studije , ističu značaj bakterijskih produkata i lanac imunih reakcija , prisustvo endogenih činioca koji deluju kao iritansi i ubrzavaju put ka atrofiji sluznice . Atrofija plus ahlorhidrija i bakterijska kolonizacija i pčroliferacija ubrzavaju nastanak nitrozo jedinjenja koja imaju kacinogeni učinak.Istraživanja su pokazala da H.pylori infekcija oštećuje DNA želudačnog epitela , što dovodi do apoptoze kojom se eliminiše tako oštećena DNA. Pacijenti sa karcinom želuca imaju izraženu gladularnu atrofiju izraženu apoptozu , i smanjenu ćelijsku proliferaciju.

1.7.9. Malt B ćelijski limfom

Hronični H. PYLORI gastritis , histološki je karakterisan pojavom limfnih folikula/MALT/ što nastaje kao posledica TH 2 ćelijskog odgovora.Poznato je da je MALT prekursor B

ćelijskih limfoma niskog stepena maligniteta. Na razvoj MALT B ćelijskog limfoma utiču pored H. PYLORI infekcije i genetski faktori domaćina

1.7.10. H. pylori i infekcija žučne kese

Od 1982. godine kada je prisustvo *Helicobacter pylori* dovedeno u vezu sa hroničnim gastritisom i ulkusom /Warren i Marchal /, do danas ispitivanja su nastavljena kroz brojne studije. Prema nekim autorima oko 80 % svetske populacije je inficirano sa H. PYLORI, ali svi nemaju simptome bolesti. Prisustvo H.pylori infekcije u hepatobilijarnom sistemu otkrio je Fox sa saradnicima 1998 godine, Nilsson i saradnici u 2000. godini, pa Rosha i saradnici u 2005 godini. Prisustvo *Helicobacter pylori* u žučnim kamencima otkriveno je PCR tehnikom, Monstein 2002 godine, a Abayli 2005 godini. *Helicobacter pylori* antigen u žuči izolovali su Neri i autori 2005 godine. Ova otkrića činila su osnovu za dalje proučavanje uloge H.pylori infekcije u nastanku kalkuloze i holecistitisa (37, 44, 46).

1.7.11. H.pylori i kalkuloza žučne kese

Kalkuloza žučne kese može da bude asimptomatska, ili da se povremeno javljaju epizode bolova sa karakterističnom lokalizacijom u desnom hipohondrijumu, ili da bolest protiče atipično sa simptomima gornje dispepsije, /nadimanje, mučnina/. U nastanku holesterolskih kamenaca učestvuju dva faktora: povećana sekrecija holesterola u odnosu na lecitin i žučne soli i povećana gustina žuči i bilijarna staza. Pigmentni kamenci (20) sadrže najčešće manje od 20 % holesterola, sagradjeni su od kalcijum bilirubinata i najčešće su veoma sitni. Crni pigmenti kamenci u sastavu sadrže kalcijum bilirubin, karbonat i fosfat, kao i produkte hemolize (hereditarna sferocitoza). Braon pigmentni kamenci su najčešće manji od 1 cm, braon žute oje su, imaju konzistenciju gline, mogu se naći u holecisti ili intrahepatičkim žučnim kanalima, nastaju kao rezultat bilijarne staze i infekcije. Uloga *Helicobacter pylori* u nastanku žučnih kamenaca još se istražuje. Žuč u bilijarnom traktu je sterilna i pretpostavka je da se sekundarna infekcija sa H.pylori dešava ascendentno preko duodenuma i papile Vateri ili descendentno preko portnog sistema (37, 44, 46).

Pretpostavke su da glikokaliks iz bakterije ima ulogu inicijalnog faktora. Pored toga pominje se uloga beta glukuronidaze i fosfolipaze koju proizvodi bakterija, kao povećano stvaranje mucina iz epitela žučne kese koje pokreće produkciju lipopolisaharida bakterije i aktivaciju imunog sistema. U većini studija prisustvo H.pylori infekcije u žučnoj kesi se detektuje PCR tehnikom na osnovu prisustva bakterijskog DNA i antigena, i uvek je udružena sa zapaljenjem žučne kese i kalkulozom (66, 67, 84, 87). Većina studija pokazuje da infekcija gastrointestinalnog trakta sa Helicobacter pylori nosi veliki rizik za kolonizaciju bilijarnog trakta ovom bakterijom. Velika većina studija potvrđuje vezu između kolonizacije žuči sa helicobacter pylori i hroničnom inflamacijom i kalkulozom (89, 95). Te studije sugerišu da bi uloga Helicobacter pylori infekcije mogla da bude inicirajući faktor u patogenezi holecistitisa i holecistitisa. Neke studije pokazuju da je H. PYLORI infekcija prisutna i u holecistopankreatitisu, kao i u holangitisu, kao i u epitelu žučne kese operisanih pacijenata zbog kalkuloze. Pošto kolonizuje žučne kanaliće i žučnu kesu, H.pylori, može izazvati hepatitis i holecistitis. Hronični kalkulozni holecistitis koji dovodi do epitelijalne hiperplazije mukoze žučne kese nadjen je i u karcinomu žučne kese, kao i prisutan bakterijski genom. Mnogi i autori su u svom radu pokazali vezu između H.pylori infekcije i oboljenja žučne kese. Takođe potvrđena je veća učestalost kod osoba ženskog pola (58,9%). i kada je u pitanju prisustvo H.pylori infekcije u kalkulozi. U studiji A. Amira, uz prisustvo H.pylori u kalkuloznoj žučnoj kesi, na gastroskopiji je kod ispitanika nadjeni su bilijarni duodenitis (25%), gastritis (19,3%), kao i duodenogastrični refluks (19%) (95, 108).

1.8. Ultrasonografija u dijagnostici oboljenja bilijarnog trakta

Ultrasonografija je danas metoda prvog izbora u dijagnostici oboljenja hepatobilijarnog sistema. Više od četiri decenije u gastroenterologiji i hepatologiji ultrasonografija ne gubi svoj prvobitni značaj, već sa svakom novom generacijom ultrazvučnih aparata pruža sve veće dijagnostičke mogućnosti i pouzdanost. Neinvazivna, ne zahteva posebne pripreme niti posebne uslove za pregled, može se izvoditi u bolesničkoj sobi pored kreveta kao i u operacionoj sali, ekonomski isplativa. Ultrasonografija zauzima mesto prve metode u

rutinskoj dijagnostici oboljenja hepatobilijarnog trakta, kao i u komparativnoj dijagnostici najsavremenijim vizualizacionim metodama.

Ultrasonografija jetre i žučnih puteva prikazuje morfološke promene i pruža brojne informacije o pojedinim delovima hepatobilijarnog sistema, ima veliku senzitivnost i pouzdanost u detekciji kalkuloze žučne kese, polipa žučne kese, u otkrivanju akutnog i hroničnog holecistitisa (81), holecistolitijaze. Pored toga u okviru ispitivanja funkcionalnih poremećaja bilijarnog trakta, ultrasonografija se može primeniti u testiranju motorne funkcije žučne kese, kod pacijenata sa sumnjom na diskineziju ili poremećaj motiliteta u okviru nekog od oboljenja žučne kese.

Brojne studije preseka (97) pokazuju primenu ultrasonografije u ispitivanju motorne funkcije žučne kese dajući doprinos proučavanju funkcionalnih poremećaja gastrointestinalnog trakta. U ispitivanju motorne funkcije žučne kese koriste se relevantni parametri za procenu njene kontraktilnosti kao što su : Visina, širina i dužina kao i debljina zida.

Srednje vrednosti navedenih parametara koriste se za izračunavanje volumena žučne kese prema elipsoidnoj metodi ustanovljenoj od strane Doddsa i saradnika (1985. godine)

Elipsoidna metoda kojom se određuje volumen žučne kese (V) pre i posle uzimanja standardnog obroka se određuje po formuli: $V = (\text{dužina} \times \text{širina} \times \text{visina}) \times \pi/6$. Na osnovu izračunatih volumena žučne kese određuje se e젝ciona frakcija u procentima (EF), prema standardnoj formuli: $EF (\%) = (V_0 - V_{\min})/V_0 \times 100$, gde V_0 označava zapreminu žučne kese pre uzimanja obroka a $V_{\min}$ označava vrednost najmanje zapremine žučne kese posle uzimanja obroka ili takozvani rezidualni volumen (10). Normalna vrednost rezidualnog volumena žučne kese varira u intervalu od 15 do 25 ml.

1.8.1 Ultrazvučne karakteristike akutnog holecistitisa

Ultrazvučni nalaz u akutnom holecistitisu karakteriše prisustvo konkemenata u žučnoj kesi ili u duktusu cistikusu, u više od 90% pacijenata (98). Takođe u više od 90 % slučajeva uočava se zadebljanje zida holeciste preko 3 mm (100). Pozitivan Murphy –ev znak (bol na pritisak ultrazvučnom sondom pod desnim rebarnim lukom), nalazi se kod većine bolesnika

sa akutnim holecistitisom. Teške forme akutnog zapaljenja holeciste u ultrazvučnom nalazu pokazuju prisustvo „halo znaka“ oko holeciste, što ukazuje na izražen edem zida žučne kese i postojanje periholecistitisa. U više od 93% akutnih holecistitisa ultrazvučni pregled pokazuje distenziju holeciste i povećani volumen holeciste preko 70 ml (101). Nejasno definisan ivice holeciste prema okolini zapažene su u gangrenoznom holecistitisu, kao i intraluminalno raslojavanje zida (102). Hipervaskularizacija zida holeciste koju možemo videti primenom color i power Dopplera sa zadebljanjem zida holeciste pouzdani su znaci akutnog holecistitisa.

1.8.2 Akutni akalkulozni holecistitis

Akutni emfizematozni holecistitis se karakteriše zadebljanjem zida, hipervaskularizacijom zida, distenzijom holeciste i odsustvom konkremenata. Akalkulozni holecistitis kod dece i mladih osoba, karakteriše zadebljanje zida holeciste, pozitivan ultrazvučni Murphy-ev znak, distenzija holeciste i prisustvo mulja i guste žuči (sludge).

Empijem žučne kese karakterisan je ultrazvučnim nalazom konkremenata u lumenu od kojih je barem jedan impaktiran u cistikusu, takodje postoji distenzija žučne kese, a u lumenu pored opisanog postoji i hiperehogeni detritus i sludge. U akutnom emfizematoznom holecistitisu, kao i u empijemu može se ponekada registrovati prisustvo gasa u zidu holeciste koji uslovljava refleksiju i reverberaciju ultrazvučnog talasa. Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir pneumobilija. U literaturi se opisuje „champagne sign“ i effervescent gallbladder“. Postoje ultrazvučni major i minor dijagnostički kriterijumi za dijagnozu akutnog holecistitisa.

Dva major ili jedan major i dva minor kriterijuma potrebna su da se ispune za ultrazvučnu dijagnozu akutnog holecistitisa. Osnovni kriterijumi za dijagnozu akutnog holecistitisa su: Zadebljanje zida holeciste više od 3 mm, raslojen zid holeciste, pozitivan sonografski Murphy - ev znak, periholecistična tečnost, gas u zidu holeciste.

Dopunski kriterijumi za dijagnozu akutnog holecistitisa su: Mulj, *sludge* u lumenu, poprečni dijametar veći od 5 cm.

Senzitivnost i specifičnost ultrasonografije u dijagnozi akutnog holecistitisa iznosi 81% do 100, odnosno 60-100%.

1.8.3 Hronični holecistitis

Diferencijalna dijagnoza akutnog holecistitisa u odnosu na hronični holecistitis moguća je prema podacima iz literature samo u 26% pacijenata (45).

U 74% pacijenata nije moguća diferencijalna dijagnoza samo na osnovu ultrazvučnih karakteristika. Pozitivan Murphy – ev znak prema nekim autorima nadje se samo u 33% pacijenata sa akutnim holecistitisom (70). Zadebljanje zida holeciste, može biti uslovljeno time što je pacijent pre pregleda jeo, (postprandijalno zadebljanje zida), zatim uzrokovano prisustvom holesteroloze ,ili adenomiomatoze žučne kese, ili variksima u zidu.

U difuznim bolestima jetre , na ultrasonografiji uočeno je zadebljanje zida holeciste u akutnom hepatitisu bilo koje etiologije, u cirozi, portnoj hipertenziji, hipoproteinemiji, prisustvu ascitesa, srčanoj insuficijenciji, bubrežnoj insuficijenciji, leukemiji , multiplom mijelomu, infektivnoj mononukleozu, karcinomu žučne kese i dr (71, 72).

Diferencijalna dijagnoza kalkuloze holeciste uključuje tumačenje lažno pozitivnog nalaza koji nastaje prikazom, impresija zida duodenuma, reverberacije ehoa od gasa u crevima, klipseva nakon holecistektomije, prisustvo sludge ili mulja, adenomiomatoze, holesteroze, emfizematoznog holecistitisa, porcelanske žučne kese, polipa ili neviualizacije nakon obroka ili pogrešne identifikacije holeciste.

Diferencijalna dijagnoza intraluminalne mase u žučnoj kesi uključuje: kalkuluse koji ne daju senku, pseudotumor – sludge, holesterolske kristale, krv, gnoj, debris ili deskvamovanu mukozu, ascaris lumbricoides, parazite ili koncentrovanu žuč.

1.9. Hepatobilijarna scintigrafija

1.9.1 Definicija

Hepatobilijarna scintigrafija (HBS) je nuklearno medicinska vizualizaciona metoda za funkciono i morfološko ispitivanje hepatobilijarnog sistema. Zasniva se na intravenskoj

primeni specifičnih radiofarmaka, među kojima su najbolje biofizičke karakteristike pokazali derivati N-acetanilid-iminodisirćetne kiseline (IDE) obeleženi tehnecijumom (^{99m}Tc): dimetil-IDA, dietil-IDA, diizopropil - IDA, p-butil-IDA i trimetil-bromo-IDA. Njihov prolazak kroz parenhim jetre (preuzimanje iz krvi i ekskrecija u žuč) zavisi od funkcionog statusa hepatocita, kao i od koncentracije različitih egzogenih i endogenih kompetitivnih inhibitora, od kojih je najznačajniji bilirubin.

1.9.2 Primena

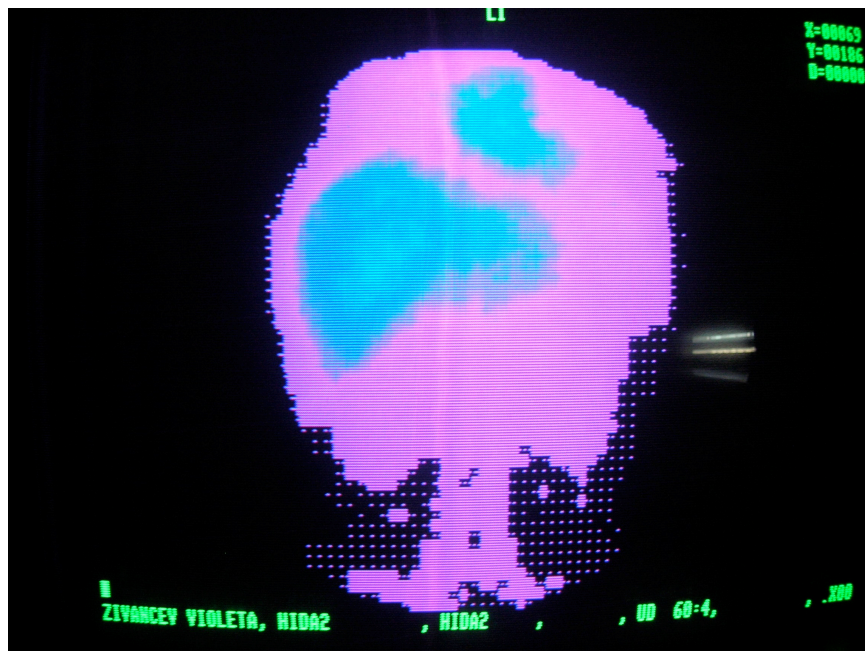
HBS se primenjuje za dijagnostikuolestaze, ikterusa, postholecistektomičnog sindroma, kao i komplikacija posle rekonstruktivnih hirurških intervencija na bilijarnom traktu i transplantacije jetre. U novije vreme ova metoda se najviše primenjuje za funkciono ispitivanje žučne kese, kao i za dijagnostiku akutnog holecistitisa, perforacije žučne kese, povreda bilijarnog trakta, kongenitalnih bilijarnih anomalija i fistula između bilijarnog trakta i susednih organa.

Snimanje pacijenta se vrši u ležećem anteriornom položaju, tako da su vidnim poljem gama scintilacione kamereobuhvaćeni srce, jetra i gornji deo digestivnog trakta. Posle intravenskog davanja bolusa radiofarmaka u dozi od 185 MBq (u dece doza zavisi od uzrasta), u prvih 30 min analogni scintigrafski snimci (1/500.000 imp) dobijaju se na svakih pet, a do isteka jednog časa na svakih 15 min. Snimanje se može vršiti i dinamski, u kontinuitetu, kada su dobijeni podaci precizniji. U toku prvih 60 min, u računarske memorišu podaci iz gama kamere u vidu sukcesivnih digitalnih slika (1/30-60 s). Naknadno se vrši kvalitativna i kvantitativna računarska analiza sakupljenih podataka. Ukoliko se ispituje motorna funkcija žučne kese, ovo ispitivanje se radi do 90 minuta, uz peroralno davanje holagognog sredstva (žumanca, čokolada ...) ili i.v. ubrizgavanja holesictikinina.

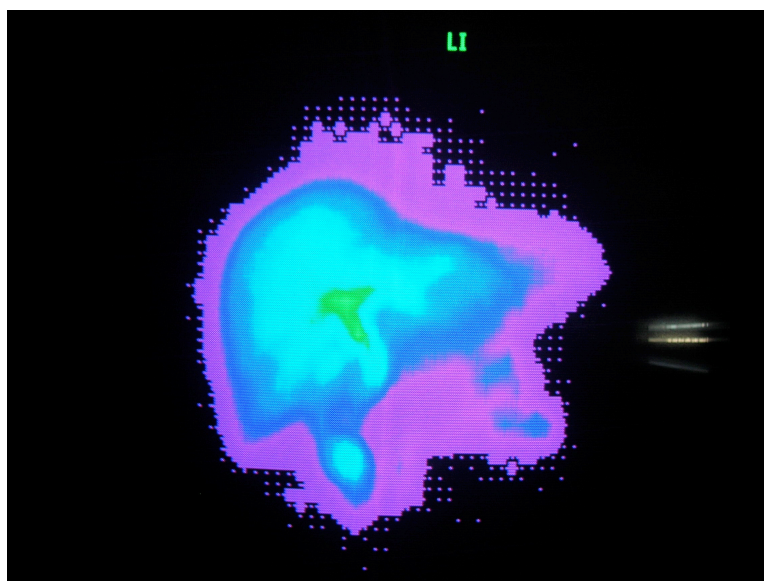
1.9.3 Interpretacija nalaza

Interpretacija nalaza HBS obuhvata analizu sekvencijalnih scintigrafskih snimaka, hepatoholegrama i rezultata specifičnih kvantitativnih parametara.

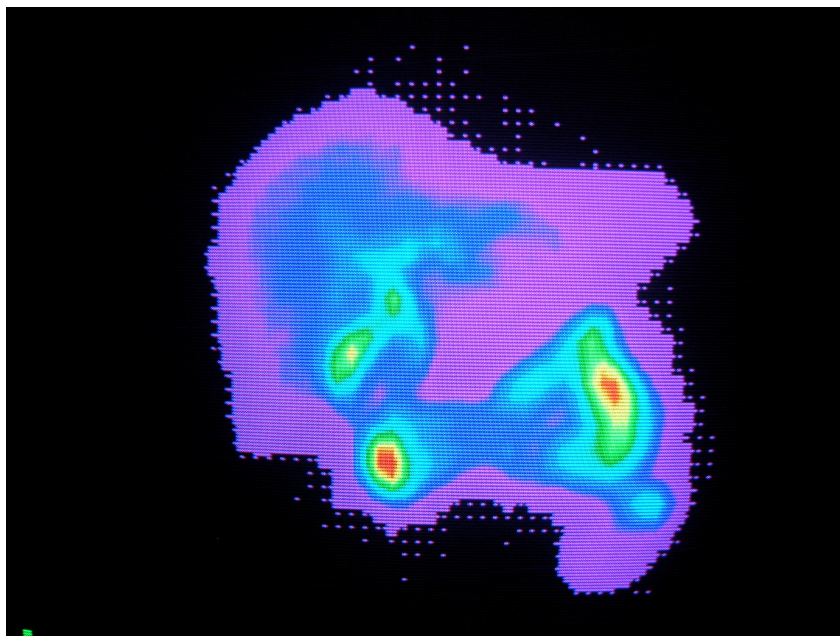
Vizuelna analiza analognih ili računarski rekonstruisanih **sekvencijalnih scintigrama** omogućava morfološku i kvalitativnu funkcionalnu evaluaciju hepatobilijarnog sistema.



Slika 1. Vaskularna faza Hepatobilijarne scintigrafije



Slika 2. Bilijarna faza Hepatobilijarne scintigrafije



Slika 3. Intestinalna faza Hepatobilijarne scintigrafije

Analiza biokinetike primenjenog radiofarmaka, na osnovu dinamike vizualizacije odgovarajućih kompartmana, od vaskulnog do digestivnog, omogućuje otkrivanje i kvalitativnu procenu funkcionalnih poremećaja hepatobilijarnog sistema. U fiziološkim uslovima, ukoliko je primenjena ^{99m}Tc -dietil-IDA, posle kratke inicijalne vizualizacije krvnog pula srca i jetre, parenhim jetre se prikazuje već nakon dva minuta, sa maksimalnim intenzitetom aktivnosti oko 10. minuta. U prvih pet minuta mogu se diskretno vizualizovati i bubrezi, zbog kompetitivne urinarne ekskrecije dietil-IDE. Hepatički žučni kanali, češće levi nego desni, mogu diskretno da se ocrtaju između 5. i 10. minuta. Do isteka 30. minuta jasno se vizualizuje duktus holedohus, a potom žučna kesa. Dospevanje radiofarmaka u digestivni trakt konstatuje se do 45., a najkasnije do 60. min. Za normalnu prolaznost uspostavljene biliodigestivne anastomoze takođe je karakteristična vizualizacija intestinalne aktivnosti do isteka 60. minuta od aplikacije radiofarmaka.

Krive aktivnosti u funkciji vremena kompjuterski generisane iz odabranih ROI (dinamička HBS), pružaju dodatne kvalitativne i semikvantitativne podatke o karakterističnim fazama biokinetike radiofarmaka. U zavisnosti od obeleženih ROI, dobijene dinamičke krive prezentuju brzinu eliminacije radiofarmaka iz krvi (kriva iz ROI

srca), kao i njegovo kretanje kroz parenhim jetre (hepatogram) i različite delove bilijarnog trakta (holegrami). Po potrebi se analizira i kretanje radiofarmaka (žuč) u gornjem delu digestivnog trakta. Dinamička kriva iz ROI srca u prva dva minuta normalno pokazuje veoma strm, a sledećih nekoliko minuta sve blaži pad aktivnosti, do dostizanja nivoa osnovne aktivnosti. Hepatogram, koji se najčešće generiše iz ROI gornjeg dela desnog lobusa jetre, normalno karakteriše brz porast aktivnosti do maksimuma oko 10. minuta, a oko 30. minuta pad do polovine maksimuma. Ushodni deo ove krive prezentuje pružimanje ("uptake"), a njen nishodni deo ekskreciju radiofarmaka iz hepatocita. Holegram iz ROI hilusa jetre normalno dostiže maksimum aktivnosti do 25. minuta, a oko 45. minuta polovinu maksimuma u nishodnom delu. U odsustvu kontrakcija žučne kese, njegov ushodni deo prezentuje intrahepatički, a nishodni deo ekstrahepatički protok žuč, odnosno protok kroz visoku biliogestivnu anastomozu. Brz porast i odgovarajući pad pokazuju i holegrami iz proksimalnog i distalnog dela duktusa holecistusa. Holegram iz ROI holeciste karakteriše "plato" posle dostizanja maksimuma aktivnosti, najčešće posle 30. minuta.

U sferi funkcione dijagnostike, najegzaktniji podaci dobijaju se analizom različitih kvantitativnih parametara, dobijenih primenom specifičnih računarskih programa (kvantitativna HBS). Različiti modaliteti kvantitativne HBS primenjuju se za ispitivanje funkcije holeciste, kao i parenhimskog tranzita radiofarmaka ili / i protoka žuč.

S obzirom da se jedino pomoću HBS mogu in vivo ispitivati funkcioni poremećaji hepatobilijarnog sistema, bez remećenja fizioloških uslova ekskrecije i protoka žuč, ova metoda je od nesumnjivog značaja za detekciju i diferenciranje nivoa i stepena **holestaze**, ali bez mogućnosti utvrđivanja njene etiologije. Tako, *nepotpunu holestazu* scintigrafski karakteriše pozna vizualizacija intestinalne aktivnosti, do 24 časa od početka ispitivanja. Ukoliko je poremećaj na nivou hepatocita i / ili intrahepatičkih žučnih kanala, bilijarni trakt se ili uopšte ne vizualizuje, ili se unutar kontura jetre mestimično naziru dilatirani žučni kanali. Za delimičnu opstrukciju većeg bilijarnog kanala karakteristična je progresivna akumulacija radiofarmaka unutar bilijarnog trakta proksimalno od mesta prepreke.

Holedoholitijazu mogu karakterisati nehomogena distribucija aktivnosti i neoštro ocrtane konture duktusa holecistusa. Za diferenciranje nepotpune holestaze od pomoći su TA krive iz odgovarajućih ROI. U odsustvu kontrakcija žučne kese, produžen uspon holegrama iz

ROI hilusa jetre ukazuje na *intrahepatičku*, a njegov usporen pad na *ekstrahepatičku* nepotpunu holestazu. Patološki oblik holegrama iz ROI distalnog dela duktusa holedohusa, tj. njegov usporen porast i pad ili “plato” nakon dostizanja maksimuma aktivnosti, ukazuje na prepreku na nivou ušća glavnog žučnog kanala u duodenum. Međutim, za egzaktnu procenu holestaze, ukoliko je očuvana mogućnost vizualizacije bilijarnog trakta, primenjuju se različiti modaliteti kvantitativne HBS, od kojih su od najveće vrednosti algoritmi pomoću kojih se vrši funkcionalna evaluacija hepatobilijarnog sistema kao jedinstvene celine. Tako, na osnovu dobijenih kvantitativnih parametara mogućna je ne samo detekcija i diferenciranje, već i utvrđivanje stepena intra i ekstrahepatičke holestaze, u fazi dok ona još nije jasno ispoljena klinički i laboratorijski. Međutim, ako holestaza duže potraje, dolazi do progresivnog oštećenja hepatocita, što se scintigrafski manifestuje prolongiranom vizualizacijom krvnog pula srca i povećanom urinarnom ekskrecijom radiofarmaka. Usled insuficijencije hepatocita i odgovarajućeg porasta bilirubinije, u žuč dospeva nedovoljna količina radiofarmaka pa se, bez obzira na lokaciju primarnog poremećaja, bilijarni trakt ne vizualizuje. Nepotpuna holestaza ipak može da se potvrdi vizualizacijom intestinalne aktivnosti na poznim scintigrafskim snimcima, do 24 časa od i.v. davanja radiofarmaka. U slučaju *potpune holestaze* usled bilijarne opstrukcije, pritisak potreban za prevazilaženje prepreke veći je od maksimalnog ekskretornog pritiska jetre, što rezultuje ekvilibrijumom između procesa ekskrecije radiofarmaka u žuč i njegovog vraćanja u krv i limfu, uz brzo povećanje bilirubinije i gubitak mogućnosti vizualizacije bilijarnog trakta. Zbog toga, jedini pouzdan scintigrafski indikator potpune holestaze predstavlja negativna intestinalna aktivnost 24 časa od početka ispitivanja). U vezi sa tim, kako vrlo visoka senzitivnost HBS za detekciju potpune holestaze (98-100%) opada sa povećanjem bilirubinije, ova metoda je od najveće dijagnostičke vrednosti u ranoj fazi bilijarne opstrukcije.

Za diferencijalnu dijagnozu ikterusa, u odsustvu vizualizacije bilijarnog trakta, od značaja je činjenica da, pri identičnoj bilirubiniji, preuzimanje specifičnih derivata IDE u hepatocitima dostiže veće vrednosti u slučajevima *bilijarne opstrukcije* u odnosu na *parenhimsku oboljenja jetre*, pa se pribegava analiziranju dinamičkih krivih iz ROI srca i parenhima jetre. Tako, na primer, u slučaju bilijarne atrezije ushodni deo hepatograma je u

normalnim granicama, dok su obe posmatrane krive u završnoj fazi paralelne ili divergentne. S druge strane, neonatalni hepatitis karakteriše skraćen ushodni deo hepatograma, dok su obe posmatrane krive u završnoj fazi paralelne. S obzirom da je retencija specifičnih derivata IDE u cirkulaciji proporcionalna stepenu insuficijencije hepatocita, za njenu evaluaciju od koristi je analiza dinamičke krive iz ROI srca.

HBS se primenjuje i za diferencijalnu dijagnozu postholecistektomičnog sindroma. Analizom sekvencijalnih snimaka, hepato-holegrama i rezultata specifičnih kvantitativnih parametara, moguće je ne samo utvrditi nivo eventualne postoperativne bilijarne opstrukcije, već otkriti i *holestazukoju* još ne prati povećanje odgovarajućih laboratorijskih pokazatelja. Takođe, HBS omogućava neinvazivnu detekciju i kvantitativnu procenu *duodeno-gastričnog refluksa*, uzrokovanog neuromuskularnim poremećajima kao posledicom holecistektomije. Refluks se vizualizuje po dospevanju radioobeleživača (žuči) u digestivni trakt i može se procentualno izraziti na osnovu kompjuterske analize podataka iz ROI jetre, duodenuma i želuca. Jedna od komplikacija holecistektomije je izlivanje žuči u peritonealnu duplju. *Izliv žučice* prikazuje u fazi vizualizacije bilijarnog trakta u vidu progresivne akumulacije aktivnosti van njene normalne distribucije. Mogućnost kvalitativne procene količine izlivena žuči od koristi je pri donošenju odluke o hirurškoj reintervenciji. Pomoću HBS može se vizualizovati i *zaostatak duktusa cistikusa*.

U pacijenta posle rekonstruktivnih intervencija na bilijarnom traktu, HBS se rutinski primenjuje za evaluaciju *prolaznosti uspostavljenih biliodigestivnih anastomaza*). Smanjena prolaznost se scintigrafski manifestuje progresivnim nakupljanjem aktivnosti proksimalno od anastomoze i njenim poznim dospevanjem u digestivni trakt, posle 60 min od i.v. davanja radiofarmaka. Nalaz se potvrđuje analizom odgovarajućih holegrama. Za detekciju blagih poremećaja protoka žuči primenjuje se kvantitativna HBS. Ukoliko anastomoza nije prolazna, intestinalna aktivnost se ne vizualizuje do 24 časa od i.v. davanja radiofarmaka. Međutim, treba imati u vidu da je u ovih pacijenata holestaza često rezultat hroničnog recidivirajućeg holangitisa (18% slučajeva) ili/i disfunkcije hepatocita. Zbog toga difereciranje primarnog poremećaja može biti otežano ukoliko se ispitivanje vrši u poznoj fazi opstrukcije. U slučaju *prekida integriteta anastomoz* scintigrafski se detektuje i kvalitativno procenjuje izliv žuči u peritonealnu duplju. Pomoću HBS može da se otkrije i

kvantitativno procenjuje postoperativni *enterogastrični refluks*. Ova neinvazivna metoda se primenjuje i za detekciju i diferenciranje komplikacija posle transplantacije jetre. Davanjem radiofarmaka u bolusu, analizom dinamičkih krivih iz ROI parenhima jetre, slezine i bubrega, može se egzaktno utvrditi odnos portne i arterijske faze *vaskularizacije jetre*. U slučaju *reakcije odbacivanja*, analiza sekvencijalnih scintigrafskih snimaka i dinamičkih krivih iz ROI srca i parenhima jetre ukazuje na smanjen “uptake” radiofarmaka u jetri i njegovu izraženu renalnu ekskreciju. S druge strane, analizom sekvencijalnih scintigrafskih snimaka, holegrama i odgovarajućih kvantitativnih parametara, mogu se detektovati i diferencirati različite *bilijarne komplikacije*, uključujući poremećaje prolaznosti uspostavljenih anastomoza ili prekide njihovog integriteta.

1.9.4 Primena HBS u oboljenjima bilijarnog trakta

Danas su na raspolaganju posebni kompjuterski programi za kvantitativnu evaluaciju funkcije žučne kese u okviru HBS. Izračunavanjem brzine punjenja i ejskzione frakcije holeciste posle davanja holecistokinina, na osnovu analize podataka iz odgovarajućih ROI mogu se egzaktno ispitati *diskinezije žučne kese*.

HBS je visoko senzitivna (95-100%) i specifična (77-99%) metoda za dijagnozu akutnog holecistitisa i njegovu diferencijalnu dijagnozu u odnosu na: hepatitis, ureterolitijazu, apendicitis, peptički ulkus, virusni gastroenteritis i druga stanja koja mogu biti praćena bolom u desnom hipohondrijumu. Naime, u slučaju akutnog holecistitisa, zbog mehaničke opstrukcije kalkulusom i/ili zapaljenjskog edema, kompromitovan je protok žuči kroz duktus cystikus. Zbog toga, analizom sekvencijalnih scintigrafskih snimaka i hepato-holegrama, kao tipičan nalaz konstatuje se normalan “uptake” i ekskrecija radiofarmaka iz hepatocita, njegovo blagovremeno dospevanje u duodenum, dok se žučna kesa ne vizualizuje u prva četiri časa od početka ispitivanja. U nekim slučajevima se ne prikazuje ni duktus choledochus. Međutim, u 2-5% pacijenata žučna kesa se normalno prikazuje, a u 18% pre isteka četiri časa od davanja radiofarmaka. Za *gangrenozni holecistitis* tipično je istovremeno povećanje intenziteta aktivnosti u parenhimu jetre neposredno oko regiona žučne kese, dok *akutni hidrops žučne kese* karakteriše medijalno

potisnut duktus holedohus. Treba imati u vidu da se ni u slučaju gladovanja, ili parenteralne ishrane preko četiri dana, žučna kesa ne vizualizuje, jer se ne puni zbog onemogućene rasorpcije vode usled dostignute osmolarnosti njenog sadržaja. U mnogih pacijenata sa *hroničnim holecistitisom*, po nekim autorima preko 80%, karakteristična je pozna vizualizacija žučne kese, najčešće između jedan i četiri časa od početka ispitivanja, što se objašnjava stazom žuči usled njene povećane gustine. Egzaktna procena prolaznosti duktusa cistikusa, inače, vrši se analizom holegrama iz ROI žučne kese i kvantitativnim određivanjem brzine njenog punjenja pomoću specifičnih računarskih programa.

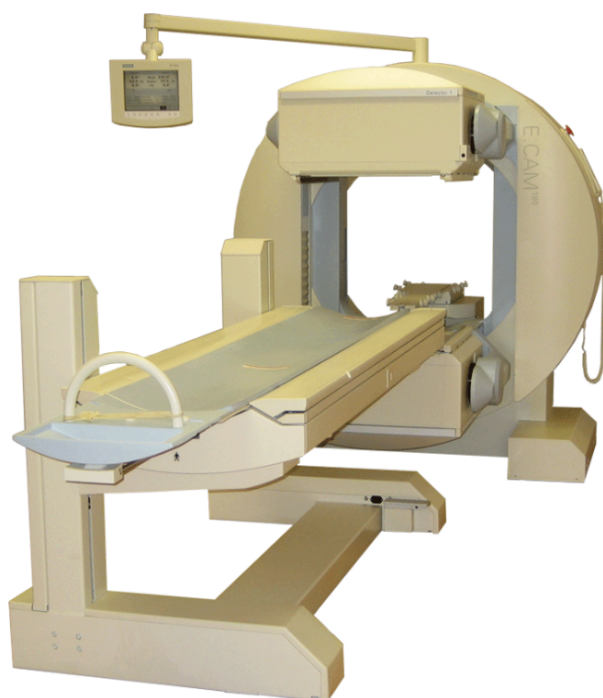
Do perforacije žučne kese najčešće dolazi u starijih osoba sa akutnim holecistitisom koje se, zbog nespecifičnih simptoma u oko 30% slučajeva, ne podvrgavaju blagovremeno lečenju. U slučaju perforacije i izlivanja žuči, holecista se ili ne prikazuje, ili se vizualizuje na poznim sekvencijalnim snimcima, uz širenje aktivnosti na većem prostoru, ali obično samo do nivoa donje konture jetre.

U pacijenata sa sumnjom na povredu bilijarnog trakta, koji su u klinički stabilnom stanju, pomoću HBS može da se vizualizuje ograničen ili difuzan *izliv žuči* u peritonealnu duplju. Kvalitativna procena količine izlivena žuči od značaja je za donošenje odluke o hirurškoj intervenciji. Eventualna *povreda parenhima jetre* prikazuje se kao “hladna” zona u prvoj fazi ispitivanja.

Pomoću HBS se otkrivaju i različite kongenitalne anomalije bilijarnog trakta. Tako, može da se konstatuje *odsustvo žučne kese*, odnosno vizualizuje njena *duplikaturaili ektopija*. U slučaju *bilijarne atrezije*, žučni kanali i holecista se ne prikazuju, uz potpunu holestazu koja se dokazuje odsustvom vizualizacije intestinalne aktivnosti do 24, a po nekim autorima do 36 časova od davanja radiofarmaka. *Carolijevu bolest* karakterišu segmentne dilatacije intrahepatičkih žučnih kanala, koje se na početku ispitivanja prikazuju kao zone smanjene, potom sve veće i na kraju intenzivne aktivnosti. Istovremeno, normalno dospevanje radiofarmaka u digestivni trakt isključuje holestazu. Za *cistu duktusa holedohusa* scintigrafski je karakteristična spora akumulacija aktivnosti koja, međutim, prezistira do kraja ispitivanja.

HBS se primenjuje i za detekciju fistula između bilijarnog trakta i susednih organa. Mogu se otkriti *bronhobilijarne, gastrobilijarne i holecistokolične*.

Slika 4. Orbiter kamera Siemens



Slika 5. Ecam kamera Siemens

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Međusobno poređenje rezultata ispitivanja motorne funkcije žučne kese dobijenih primenom ultrasonografske i radionuklidne metode, određivanje zanačajnosti razlike i korelacije između parametara.
2. Određivanje karakterističnih parametara motorne funkcije žučne kese za ispitivane grupe bolesnika (morfološki i funkcionalni poremećaji) radi dobijanja parametara na osnovu kojih bi se donosila odluka o daljem tretmanu pacijenata (konzervativno ili hirurški).
3. Utvrđivanje povezanosti *Helicobacter pylori* infekcije i motorne funkcije žučne kese u cilju preduzimanja blagovremene terapije

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja

Istraživanje je po tipu slučajeva i kontrola sprovedeno kao prospektivno-retrospektivna studija na Klinici za GEH KCS u periodu od 2009 do 2016 godine i na Institutu za nuklearnu medicinu KCS. Istraživanje je odobreno od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

3.2. Ispitanici

Od ukupnog broja ispitanika (133), 21 su činili kontrolnu grupu /KG/, a 112 su ispitanici koji su se zbog holecistopatije ili bolova u trbuhu tegoba obratili u gastroenterološku ambulantu Poliklinike KCS. Kriterijum za uključivanje u studiju bilo je postojanje simptoma holecistopatije kod pacijenata sa dokazanim oboljenjem hepatobilijarnog sistema. Kriterijum za isključivanje iz studije su dokazana oboljenja: akutni i hronični pankreatitis, dijabetes, autoimune bolesti, bolesti vezivnog tkiva iz zglobnog sistema, pacijenti na antibiotskoj terapiji ili hemioterapiji, pacijenti na terapiji analgeticima i nesteroidnim antireumaticima ili na terapiji kalcijum antagonistima.

3.3. Kriterijumi za dijagnozu poremećaja motiliteta žučne kese

U dijagnostici poremećaja motiliteta žučne kese koristili smo zadate parametre dobijene ultrasonografijom radionuklidnom holescintigrafijom i parametre nakon gastroskopije. Parametri dobijeni ultrasonografijom: veličina žučne kese / dužina, širina i visina - D1, D2, D3, volumen žučne kese pre i posle uzimanja obroka – Vo, Vmin, ejectiona frakcija u procentima - EF %, brzina pražnjenja - ERUS, dužina perioda pražnjenja – ejectioni period - EP, debljina zid holeciste, sadržaj u lumenu holeciste, konkrementi, polipi, dijametar holedohusa, ultrazvučni pregled jetre, intrahepatički žučni putevi.

Parametri nakon gastroskopije, (patohistološki i endoskopski nalaz): gastritis chronica, gastritis chr erosiva, reflux gastroesophageale (GERB), ulcus ventriculi, ulcus bulbi duodeni, reflux duodenogastrica, Helicobacter pylori.

Parametri dobijeni radionuklidnom holescintigrafijom: Početak aktivnosti - To, maksimalna aktivnost - Tm, vreme minimalne aktivnosti - Tmin, ejectiona frakcija - EF, brzina ejectione frakcije - ER.

Kod svih ispitanika, nakon dobijene saglasnosti uradjene su kliničko - laboratorijska ispitivanja, a nakon toga ultrasonografija abdomena i ultrazvučno ispitivanje motorne funkcije žučne kese. Pacijenti sa izraženim dispeptičnim tegobama i sumnjom na ulkusnu bolest, gastrititis, refluksnu bolest ili hijatusnu herniju ili zbog sumnje na Helicobacter pylori infekciju upućeni su na gastroskopiju sa biopsijom. Nakon prikupljenih podataka po završenom ispitivanju pacijenti su prema postavljenoj dijagnozi svrstani u odgovarajuće grupe koje su razmatrane posebno, a zatim su upoređeni i međusobni rezultati. Kod 32 ispitanika motorna funkcija je testirana i primenom holecistoscintigrafije.

3.4. Ultrasonografsko ispitivanje morfoloških karakteristika i motorne funkcije žučne kese

Uradjeno je ultrasonografskom tehnikom vizualizacije uz korišćenje real-time aparata, sa konveksnom sondom za abdomen jačine 3,5 MHz. Merenje stepena kontraktilnosti žučne kese je obavljeno pre i posle uzimanja standardnog obroka koji u sebi ima sastojke koji

ispoljavaju stimulativni efekat na motilitet žučne kese. Pacijenti su bili prvo pregledani našte, posle gladovanja od najmanje 8 sati, da bi holecista bila maksimalno ispunjenog lumena sa žuči. Ispitanicima je savetovano da 2 do 3 dana pre pregleda izbegavaju hranu sa dosta ostataka, gazirana pića, mleko i mlečne proizvode, kao i voće i povrće da bi se izbeglo stvaranje gasa u gastrointestinalnom sistemu i njegov nepovoljan uticaj na izvodjenje ultrasonografskog pregleda, zbog fizičkih karakteristika prostiranja ultrazvuka.

Pre pregleda za odstranjenje vazduha izmedju kože i ultrazvučne sonde aplikovan je na kožu kontaktni gel. za ultrazvučni pregled trbuha u standardnom ležećem položaju korišćen je ultrazvučni aparat, (Toshiba Aplio 300) i konveksna sonda za abdomen 3.75 Mhc. Kod svih ispitanika u ležećem AP položaju izvodjeno je više skenova i to pre obroka a zatim na 5 minuta do 30 minuta od davanja obroka. Standardni obrok se sastojao iz 50 gr.čokolade, odnosno 375 Kcal. Tokom ispitivanja motiliteta žučne kese relevantni parametri za procenu stepena njene kontraktilnosti su bili visina, širina i dužina. Svaki od njih je meren tri puta a iz višestrukih merenja su izračunate srednje vrednosti svake tražene dimenzije. Za merenje navedenih varijabli preko kojih se indirektno utvrđuje kontraktilna sposobnost žučne kese i stepen njenog pražnjenja korišćeni su transverzalni, subkostalni i longitudinalni ultrazvučni skenovi. Srednje vrednosti merenih parametara su upotrebljene za izračunavanje preprandijalnog i postprandijalnog volumena žučne kese prema elipsoidnoj metodi ustanovljenoj od strane Doddsa i dr. (40). Elipsoidna metoda kojom se određuje volumen žučne kese (V) pre i posle uzimanja standardnog obroka se određuje po formuli: $V = (\text{dužina} \times \text{širina} \times \text{visina}) \times \pi/6$. Na osnovu izračunatih volumena žučne kese određuje se ejekciona frakcija u procentima (EF), prema standardnoj formuli: $EF (\%) = (V_0 - V_{\min})/V_0 \times 100$, gde V_0 označava zapreminu žučne kese pre uzimanja obroka a $V_{\min}$ označava vrednost najmanje zapremine žučne kese posle uzimanja obroka ili takozvani rezidualni volumen (40). Normalna vrednost rezidualnog volumena žučne kese varira u intervalu od 15 do 25 ml. Takodje, određivani su: veličina, položaj, debljina zida žučne kese, prisustvo stranog sadržaja u lumenu ili u duktus hloedohusu (položaj, broj i veličina kalkulusa), širina intrahepatičkih i ekstrahepatičkih žučnih kanala, itd. Određivan je volumen holeciste (aproksimacija zbir volumena kalote i tri zarubljene kupe), pre i u petominutnim intervalima do 30 min posle davanja test obroka. Određivane su i ejekciona

frakcija (EFUS), brzina pražnjenja (ERUS) i dužina perioda pražnjenja – ejekcioni period (EP).

3.5. Radionuklidno ispitivanje motorne funkcije žučne kese (holecistoscintigrafija)

Rađeno je u 32 bolesnika Orbiter scintilacionom kamerom i MikroDelta računarom (Siemens) a delom Siemens Symbia gama kamerom sa e-soft paketom. Koristila se tzv. „bolus“ metoda, posle ubrizgavanja 185 MBq 99mTc-dietil IDAe, u toku 90 minuta. U 60. min ispitanicima se radi kontrakcije žučne kese davao per os standardni test obrok. Korišćenjem opšteg programa za analizu i obradu, najpre su se analizirale sekvencijalne slike, sumirale, a zatim određivali regioni od interesa (ROI) nad jetrom i žučnom kesom. Generisane TA krive u funkciji vremena, najpre bi bile korigovane za radioaktivni raspad 99mTc, a zatim za radioaktivnost nakupljenu u delu parenhima jetre koji se nalazi u projekciji regiona žučne kese i superponira se sa njim. Zatim se krive fituju i normalizuju svaka prema svojoj maksimalnoj aktivnosti. Na TA krivoj žučne kese određuje se: početak aktivnosti (T0), vreme dostizanja maksimalne aktivnosti (Tm), vreme završetka „platoa“ (Tm'), vreme minimalne aktivnosti (Tmin), brzina punjenja žučne kese („filling rate“-FR), ejekciona frakcija (EF) koja se određuje po formuli $(Y_{max} - Y_{min}) / Y_{max}$ i brzina ejekcione frakcije („ejection rate“-ER).

Statistički su obradjeni parametri dobijeni ultrasonografijom, gastroskopijom, patohistološkim pregledom, kao i radionuklidnom holescintigrafijom.

3.6. Statistička analiza

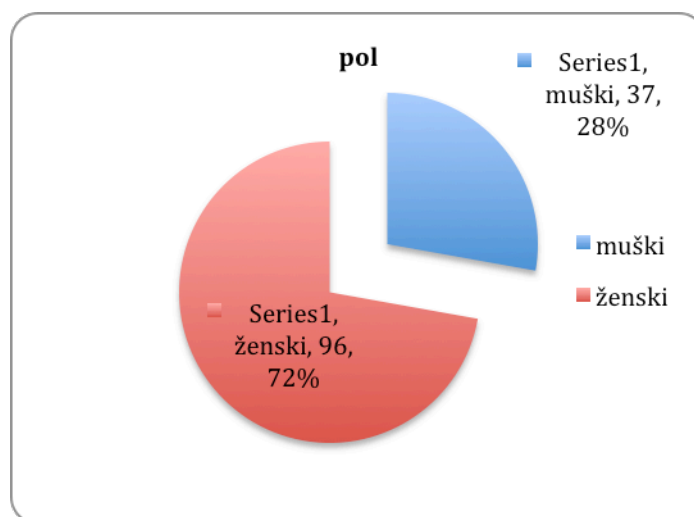
Statistička obrada podataka obuhvatala je obradu komercijalnim statističkim softverskim paketima uz korišćenje sledećih statističkih testova: mere centralne tendencije niza (ekstremne vrednosti, srednja vrednost, standardna devijacija), metode razlike srednjih vrednosti, jednosmerna analiza varijanse – ANOVA, uz post hoc Bonfferonijev test za isticanje međugrupnih razlika, studentov t test, kao i neparametrijske testove frekvenci, odnosno određivanje učestalosti pojedinih odgovora na pitanja u primenjenim upitnicima i

Hi kvadrat test kojim su testirane različitosti frekvenci. Povezanost pojedinih parametara ispitivana je Pirsonovim i Spirmanovim metodom korelacije, a mogućnost predviđanja njihovih vrednosti metodom multiple regresije. Prediktivni potencijal nutritivnih varijabli i osnovnih kliničkih parametara određivan je testom analize diskriminante, korak po korak uz korišćenje Mahalanobisove distance. Višfaktorska multinominalna analiza utvrdila je uticaj kliničkih i biohemijskih parametara na nastanak diskinezije posmatrano po dijagnostičkim grupama.

4. REZULTATI

4.1. Demografski podaci

Prosečna starost ispitivane grupe bila je $57,14 \pm 14,85$ godina, dok je prosečna starost kontrolne grupe iznosila $51,14 \pm 22$. U grupi ispitanika 37 je bilo muškog pola (27,8%) i 96 žena (72,2%).



Grafikon 1. Zastupljenost ispitanika prema polnoj strukturi

POL	BROJ (N)	%
Muški	37	28%
Ženski	96	72%
UKUPNO	133	100

Tabela 1. Zastupljenost ispitanika po polu

4.2. Hronični kalkulozni holecistitis

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,39 \pm 18,74$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $12,71 \pm 17,57$.

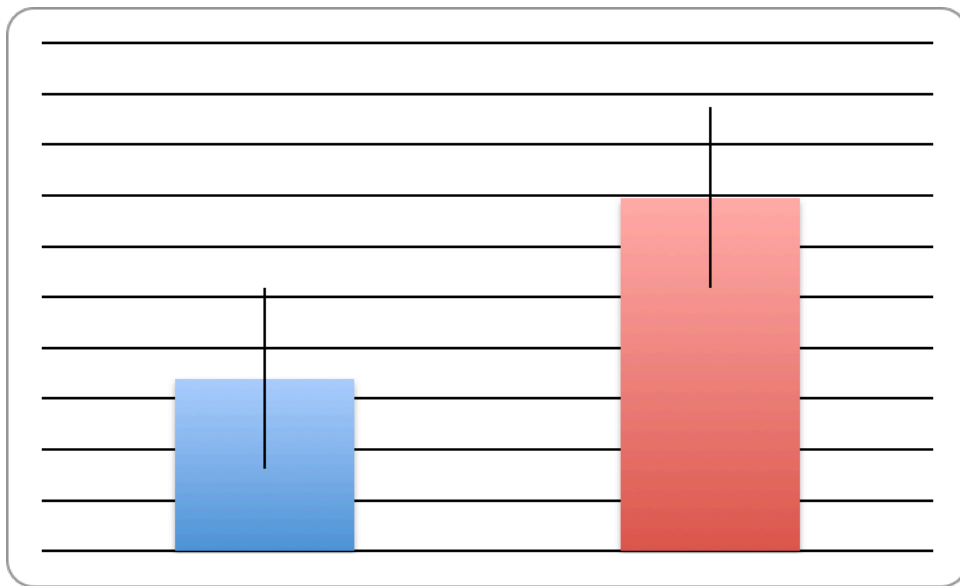
U grupi kontrola prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa hroničnim kalkuloznim holecistitisom bila je 33,9, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

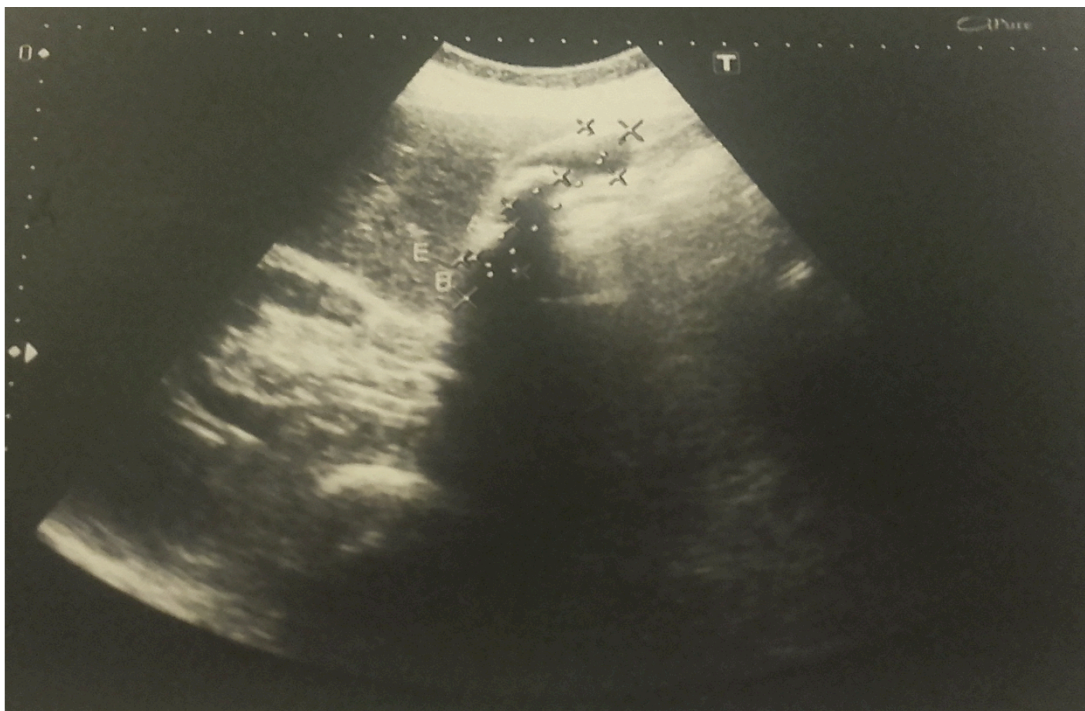
U grupi pacijenata sa hroničnim kalkuloznim holecistitisom utvrđena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF u odnosu na KG ($F=2,02$; $p=0,001$, $p<0,05$).

Tabela 2. Hronični kalkulozni holecistitis

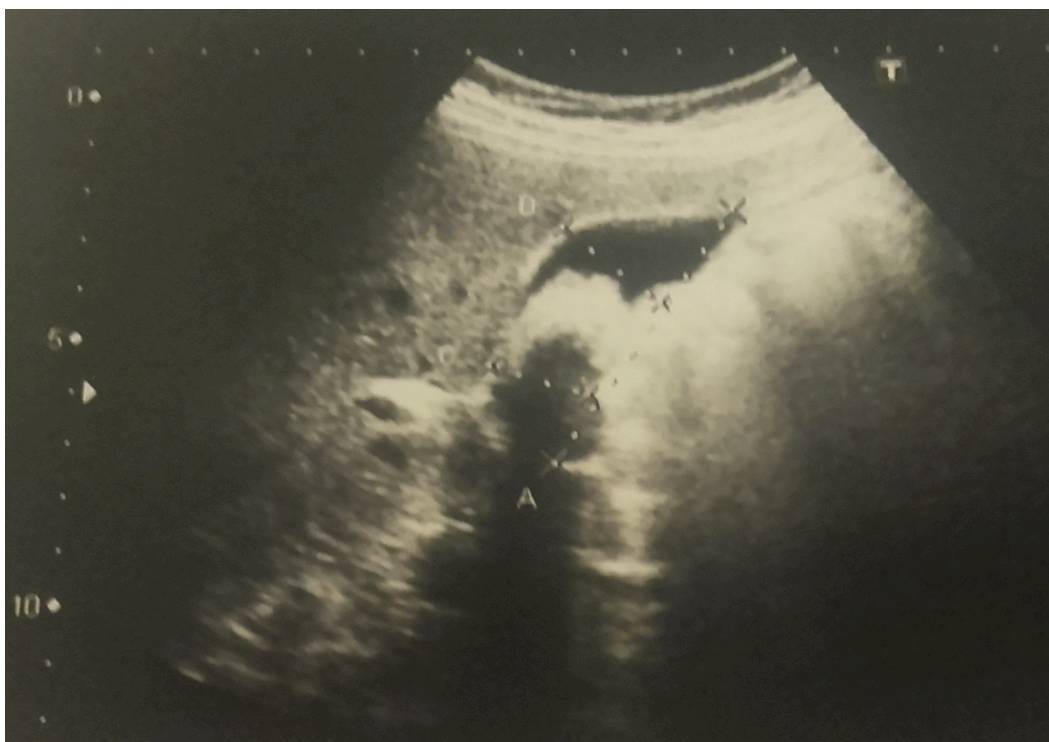
hronični kalkulozni holecistitis	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	31	21
prosečna vrednost V_0	$20,39 \pm 18,74$	$20,85 \pm 9,55$
prosečna vrednost V_{min}	$12,71 \pm 17,57$	$5,43 \pm 4,15$
prosečna vrednost EF	$33,97 \pm 38,85$	$69,66 \pm 31,73$
prosečna vrednost ER	$2,26 \pm 2,59$	$4,64 \pm 2,11$
F	2,02	
p	0,001	



Grafikon 2. EF ispitanika i kontrola u hroničnom kalkuloznom holecistitisu



Slika 6. Hronični kalkulozni holecistitis (nakon obroka)



Slika 7. Hronični kalkulozni holecistitis (pre obroka)

4.3. Akalkulozni holecistitis

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_o iznosila je $17,72 \pm 11,01$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $10,67 \pm 6,99$.

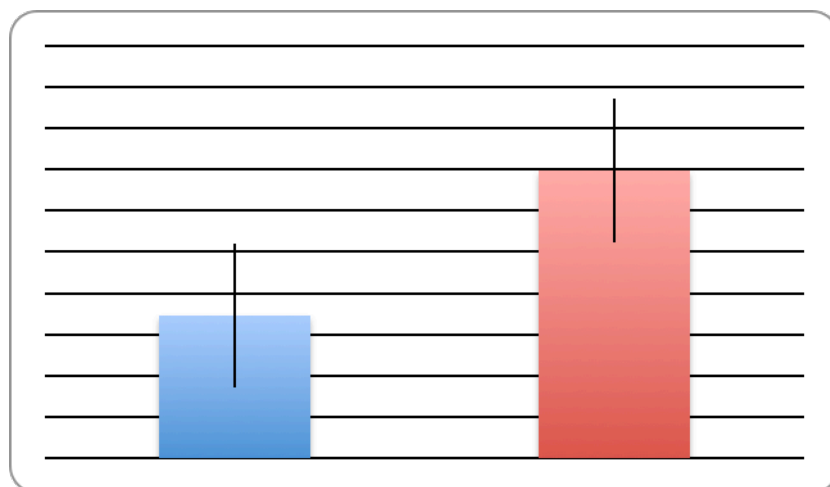
U grupi kontrola prosečna vrednost V_o iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa akalkuloznim holecistitisom bila je 34,6, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

U grupi bolesnika sa akalkuloznim holecistitisom, vrednost EF utvrđena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF u odnosu na KG ($F=0,40$; $p=0,001$, $p<0,05$).

Tabela 3. Akalkulozni holecistitis

akalkulozni holecistitis	ispitanici	kontrole
N (broj pacijenata)	31	21
prosečna vrednost V0	17,72±11,01	20,85±9,55
prosečna vrednost V02	10,67±6,99	5,43±4,15
prosečna vrednost Ef	34,65±35,16	69,66±31,73
prosečna vrednost Er	2,31±2,23	4,64±2,11
F	0,4	
p	0,001	



Grafikon 3. EF ispitanika i kontrola u akalkuloznom holecistitisu



Slika 8. Akutni akalkulozni holecistitis

4.4. Diskinezija žučne kese

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,39 \pm 18,74$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $12,71 \pm 17,57$.

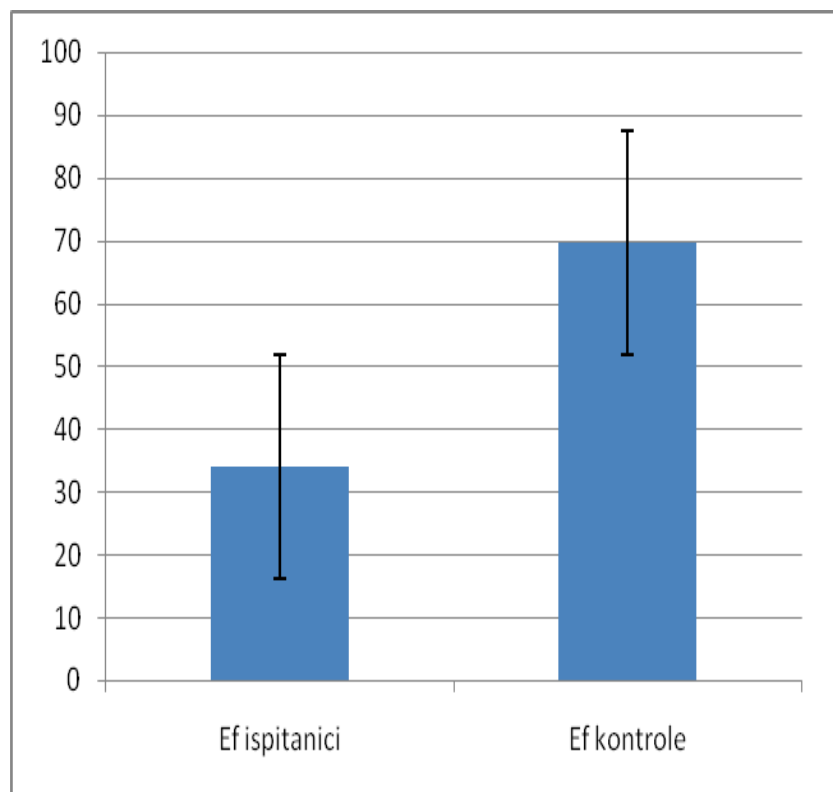
U grupi kontrola prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa akalkuloznim holecistitisom bila je 33,9, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

U grupi bolesnika sa diskinezijom žučne kese, vrednost EF utvrđena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF u odnosu na KG ($F=2,02$; $p=0,001$, $p<0,05$).

Tabela 4. Diskinezija holeciste

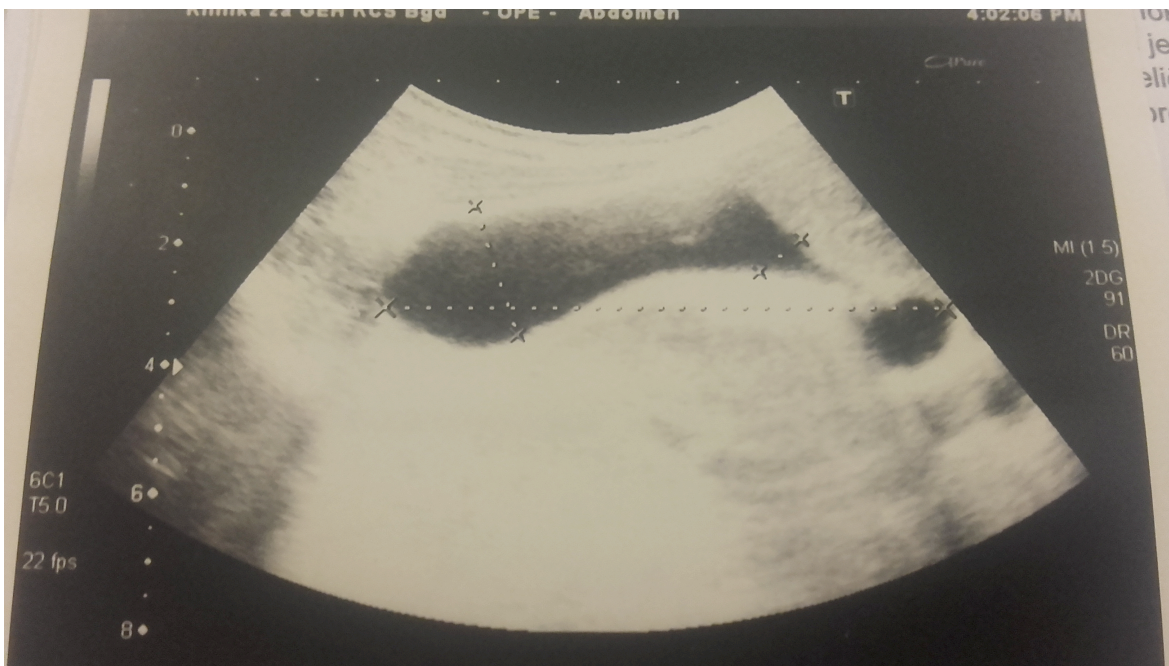
Diskinezija holeciste	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	31	21
prosečna vrednost V_0	$20,39 \pm 18,74$	$20,85 \pm 9,55$
prosečna vrednost V_m	$12,71 \pm 17,57$	$5,43 \pm 4,15$
prosečna vrednost Ef	$33,97 \pm 38,85$	$69,66 \pm 31,73$
prosečna vrednost Er	$2,26 \pm 2,59$	$4,64 \pm 2,11$
F	2,02	
p	0,001	



Grafikon 4. EF ispitanika i kontrole kod diskinezije holeciste



Slika 9. Diskinezija žučne kese



Slika 9. Diskinezija žučne kese i duodenogastrični refluks

4.5. Polipi žučne kese

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $13,10 \pm 10,58$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $6,93 \pm 3,91$

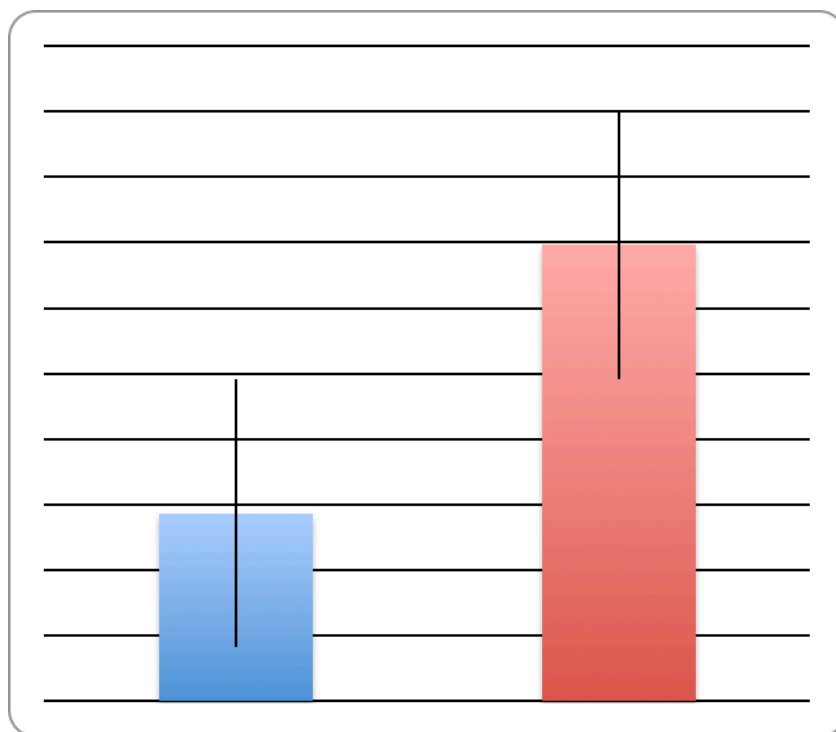
U grupi kontrola prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa polipima žučne kese bila je 54,7, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

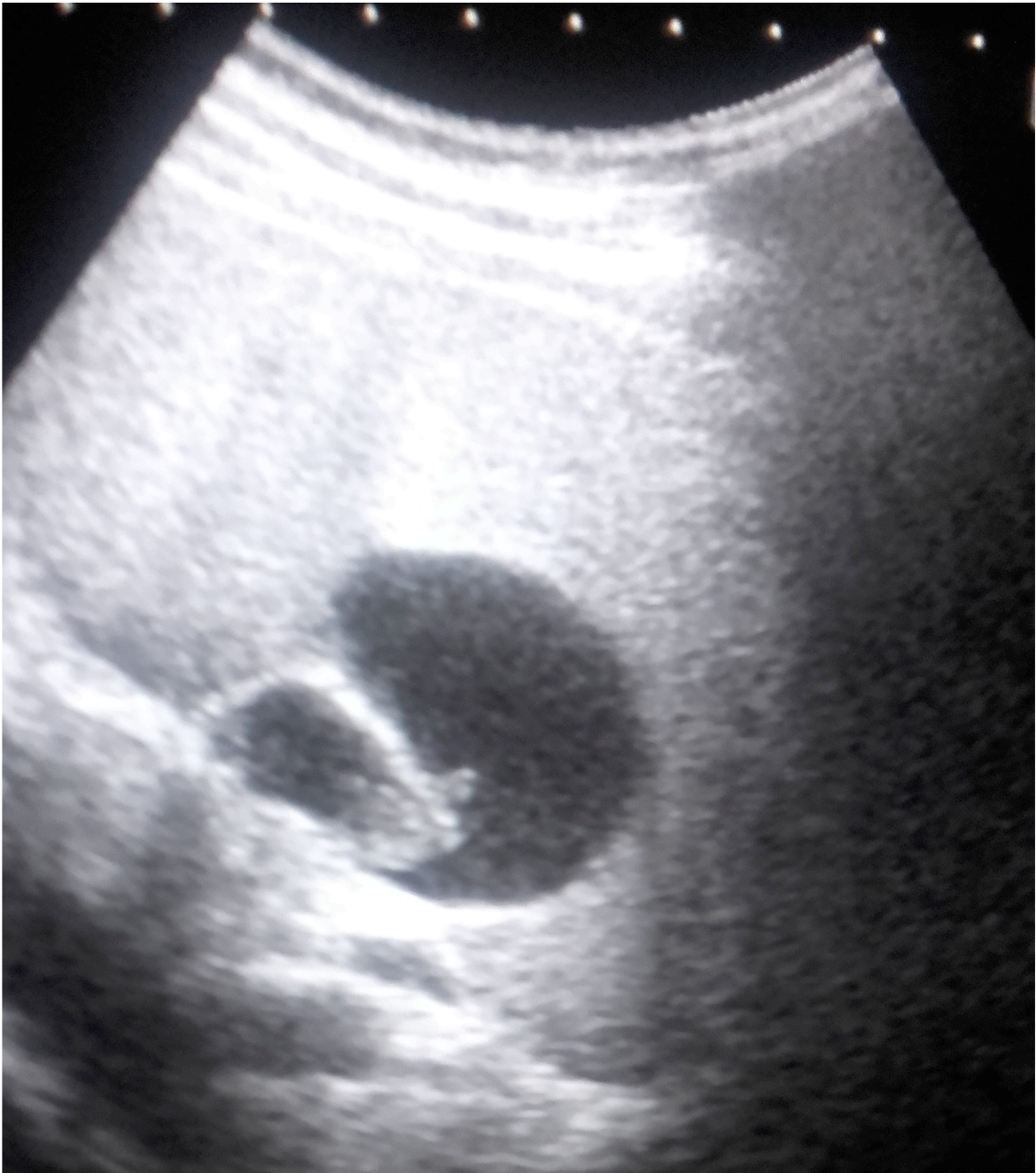
Postoji statistički značajna razlika između grupe pacijenata sa polipima holeciste i kontrolne grupe u pogledu vrednosti EF ($F=1,13$; $p=0,03$, $p<0,05$).

Tabela 5. Polipi žučne kese

Polipi holeciste	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	20	21
prosečna vrednost V0	13,10±10,08	20,85±9,55
prosečna vrednost Vm	6,93±3,91	5,43±4,15
prosečna vrednost Ef	28,71±80,59	69,66±31,73
prosečna vrednost Er	1,91±5,37	4,64±2,11
F	1,13	
p	0,03	



Grafikon 5. EF ispitanika i kontrola kod polipoze žučne kese



Slika 10. Polip žučne kese, steatoza jetre

4.6. Debljina zida žučne kese

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $17,95 \pm 12,39$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $7,60 \pm 6,54$.

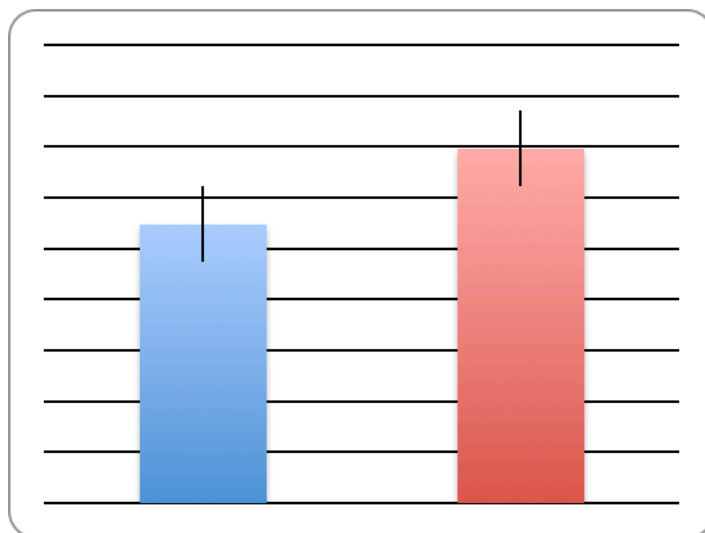
U grupi kontrola prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa zadebljalim zidom bila je 54,8, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

Postoji visoko statistički značajna razlika u EF između grupa bolesnika sa zadebljalim zidom holeciste i KG ($F=0,065$; $p=0,03$, $p<0,05$).

Tabela 6. Zadebljali zid holeciste

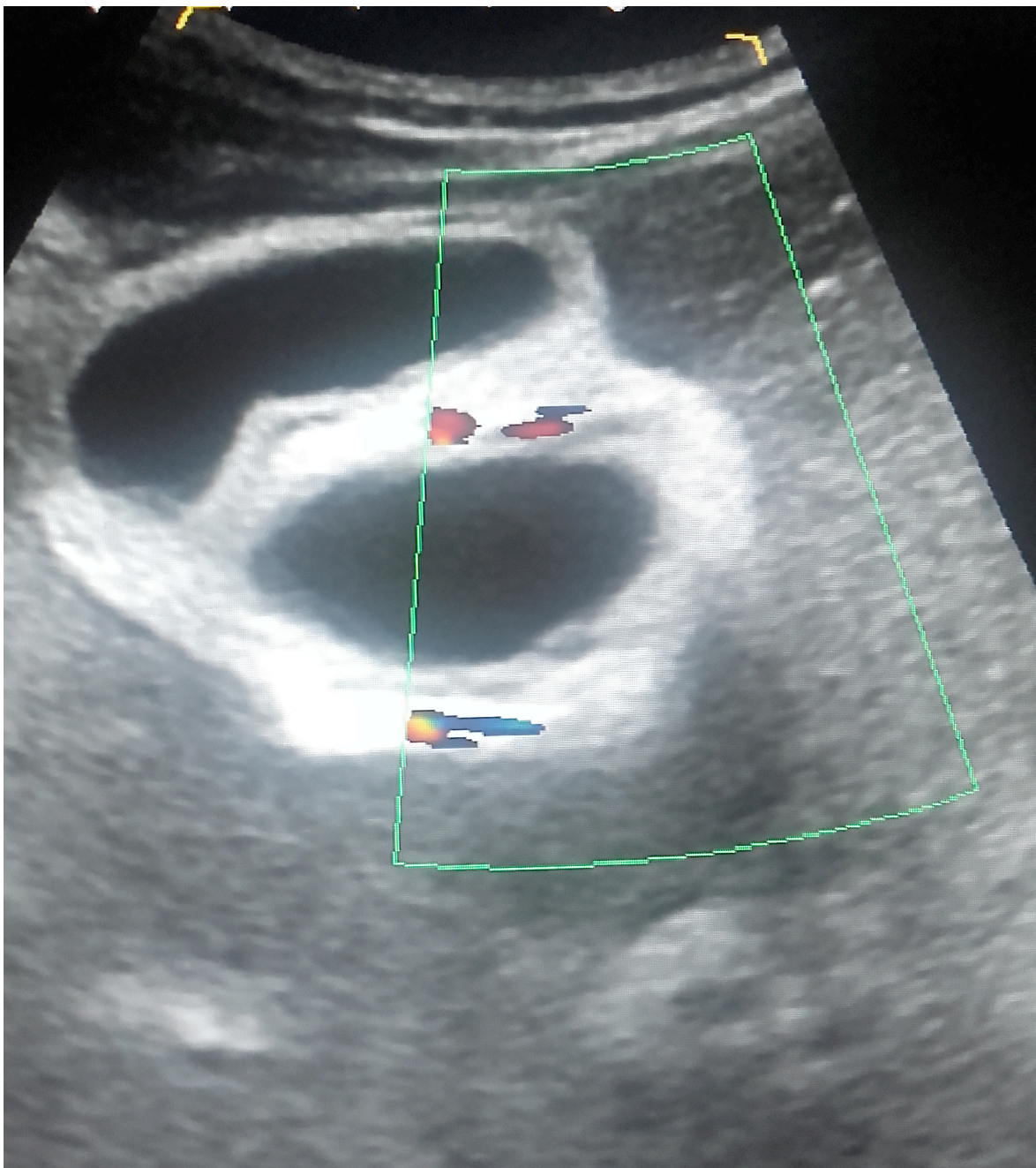
Zadebljali zid holeciste	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	44	21
prosečna vrednost V_0	$17,95 \pm 12,39$	$20,85 \pm 9,56$
prosečna vrednost V_m	$7,60 \pm 6,54$	$5,43 \pm 4,15$
prosečna vrednost EF	$54,82 \pm 23,56$	$69,66 \pm 31,73$
prosečna vrednost E_r	$3,65 \pm 1,57$	$4,64 \pm 2,11$
F	0,065	
p	0,03	



Grafikon 6. EF ispitanika i kontrola kod zadebljalog zida holeciste



Slika 11. Zadebljan zid holeciste i veliki polip



Slika 12. Zadebljani zid žučne kese

4.7. Helicobacter pylori infekcija

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $17,95 \pm 12,39$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $7,60 \pm 6,54$.

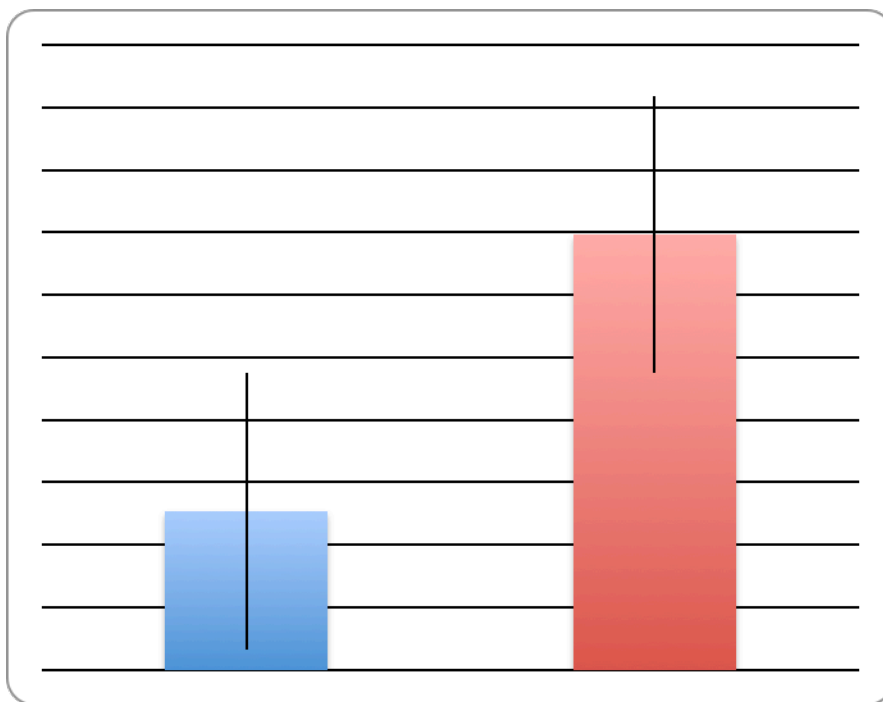
U grupi kontrola prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,85 \pm 9,55$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa H.pylori infekcijom bila je 25,4, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u EF žučne kese kod pacijenata sa Helicobacter Pylori infekcijom i KG ($F=1,02$; $p=0,001$, $p<0,05$).

Tabela 7. H.pylori infekcija

H.pylori infekcija	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	61	21
prosečna vrednost V_0	$18,43 \pm 14,59$	$20,85 \pm 9,55$
prosečna vrednost V_m	$12,31 \pm 13,14$	$5,43 \pm 4,15$
prosečna vrednost Ef	$25,43 \pm 53,25$	$69,66 \pm 31,73$
prosečna vrednost Er	$1,69 \pm 3,55$	$4,64 \pm 2,11$
F	1,02	
p	0,001	



Grafikon 7. EF ispitanika i kontrola kod H.pylori infekcije

4.8. Akutni holecistitis

U grupi ispitanika prosečna vrednost Vo iznosila je $21,45 \pm 21,88$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $14,63 \pm 20,15$.

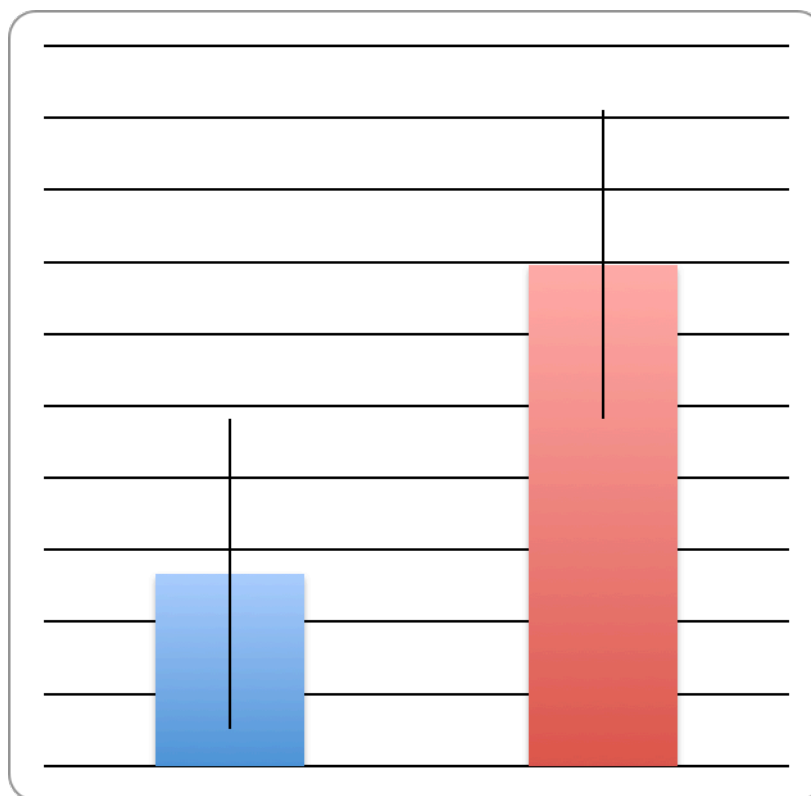
U grupi kontrola prosečna vrednost Vo iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa akutnim holecistitisom bila je 26,6, dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

Visoko statistički značajna razlika je nadjena u grupi pacijenata sa akutnim holecistitisom u odnosu na KG u vrednostima EF ($F=0,795$; $p=0,000$, $p<0,05$).

Tabela 8. Akutni holecistitis

Akutni holecistitis	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	23	21
prosečna vrednost V0	21,45±21,88	20,85±9,55
prosečna vrednost Vm	14,63±20,15	5,43±4,15
prosečna vrednost Ef	26,65±35,11	69,66±31,73
prosečna vrednost Er	1,77±2,34	4,64±2,11
F	0,795	
p	0,000	



Grafikon 8. EF ispitanika i kontrola kod akutnog holecistitisa



Slika 13. Akutni kalkulozni holecistitis

4.9. Duodenogastrični refluks

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_o iznosila je $14,51 \pm 10,98$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $9,15 \pm 6,10$.

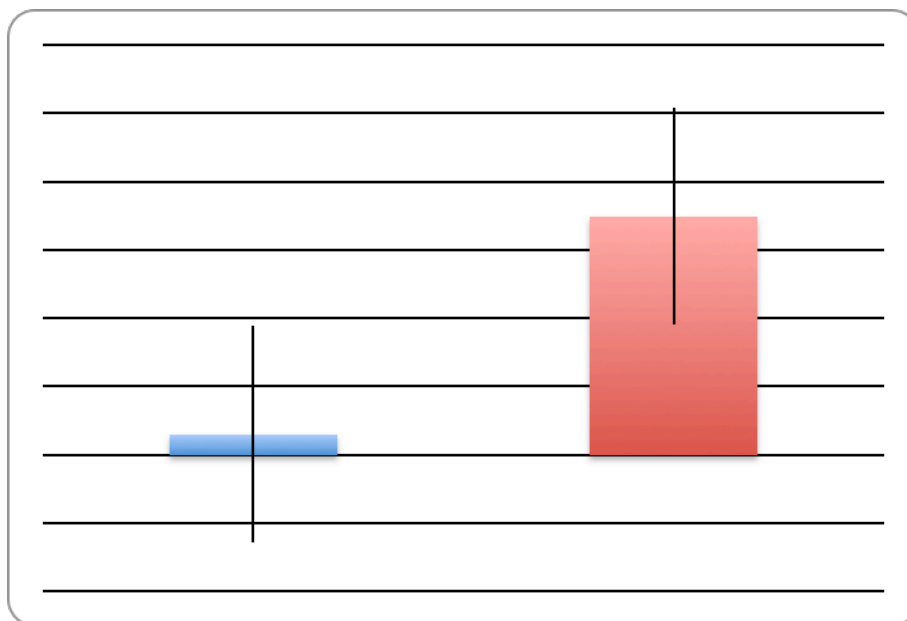
U grupi kontrola prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,85 \pm 9,55$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $5,43 \pm 4,15$.

Prosečna vredost EF kod pacijenata sa duodenogastričnim refluksom bila je 6,06 , dok je prosečna vrednost EF u KG iznosila 69,9.

Postoji statistički značajna razlika u EF kod prisustva duodenogastričnog refluksa /DGR/ u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($F=0,603$; $p=0,02$, $p<0,05$).

Tabela 9. Duodenogastrični refluks

Duodenogastrični refluks	Ispitanici	Kontrole
N (broj pacijenata)	9	21
prosečna vrednost V_0	$14,51 \pm 10,98$	$20,85 \pm 9,55$
prosečna vrednost V_m	$9,15 \pm 6,10$	$5,43 \pm 4,15$
prosečna vrednost Ef	$6,05 \pm 11,79$	$69,66 \pm 31,73$
prosečna vrednost Er	$0,40 \pm 7,86$	$4,64 \pm 2,11$
F	0,603	
p	0,02	



Grafikon 9. EF ispitanika i kontrola duodenogastrični refluks

4.10. Kalkulozni holecistis

U grupi ispitanika prosečna vrednost Vo iznosila je $20,39 \pm 18,74$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $12,71 \pm 17,57$.

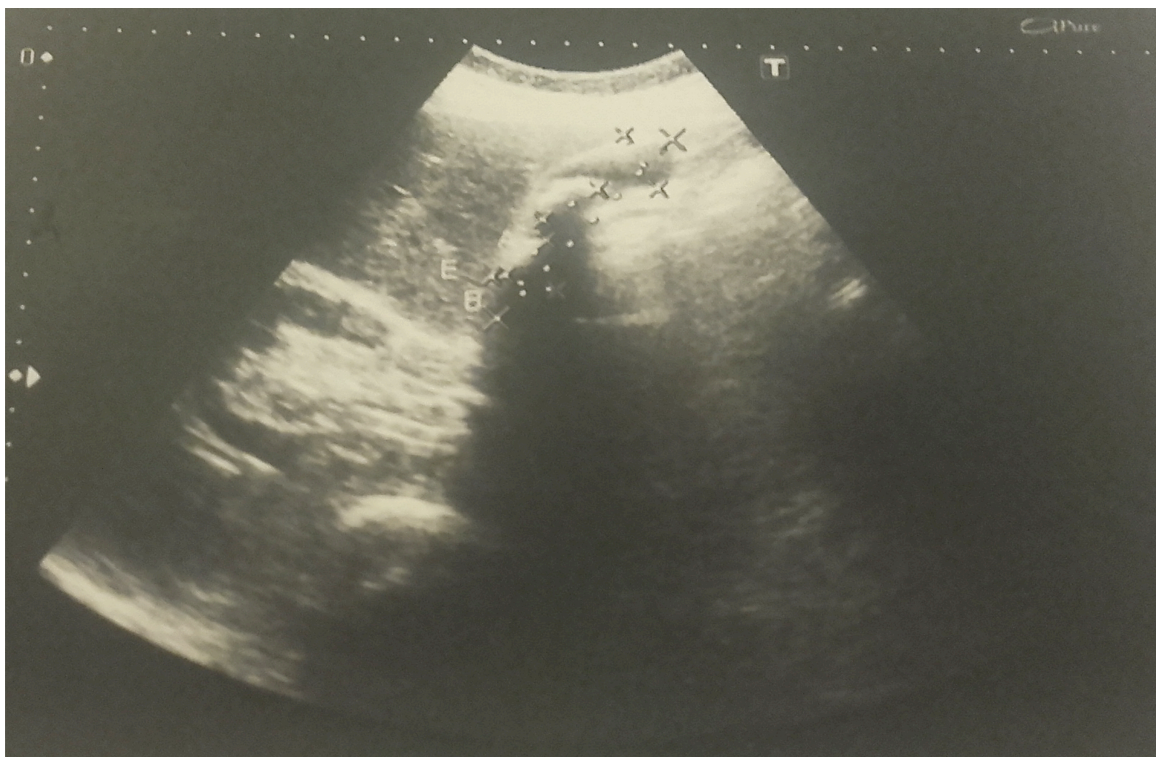
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost Vo iznosila je $15,87 \pm 9,96$, dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $9,19 \pm 6,48$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa kalkuloznim holecistisom bila je 34,39, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 33,97.

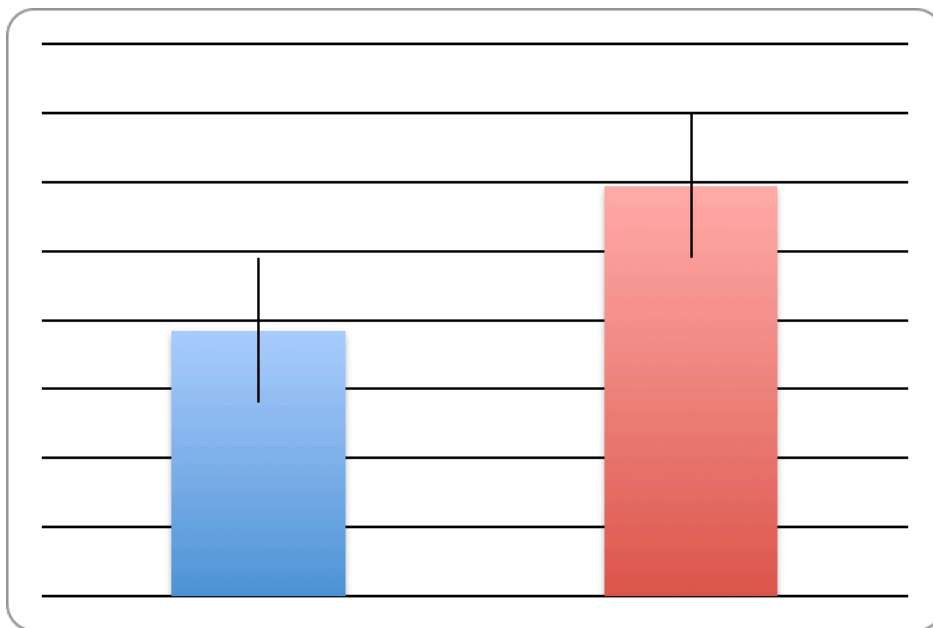
Nije utvrđena statistički značajna razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=0,07$, $p=0,967$, $p>0,05$).

Tabela 10. Kalkulozni holecistitis

Kalkulozni holecistitis	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	31	81
prosečna vrednost V0	20,39±18,74	15,87±9,96
prosečna vrednost Vm	12,71±17,57	9,19±6,48
prosečna vrednost Ef	33,97±38,85	34,39±49,80
prosečna vrednost Er	2,26±2,59	2,29±3,32
F	0,07	
p	0,967	



Slika 14. Kalkulozni holecistitis kontrahovana žučna kesa



Grafikon 10. EF kontrola i ispitanika-kalkulozni holecistis

4.11. Polipi holeciste

U grupi ispitanika prosečna vrednost Vo iznosila je $13,10 \pm 10,58$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $6,93 \pm 3,91$.

U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost Vo iznosila je $18,00 \pm 13,43$, dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $10,86 \pm 11,65$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa polipozom holeciste bila je 35,4, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 28,7.

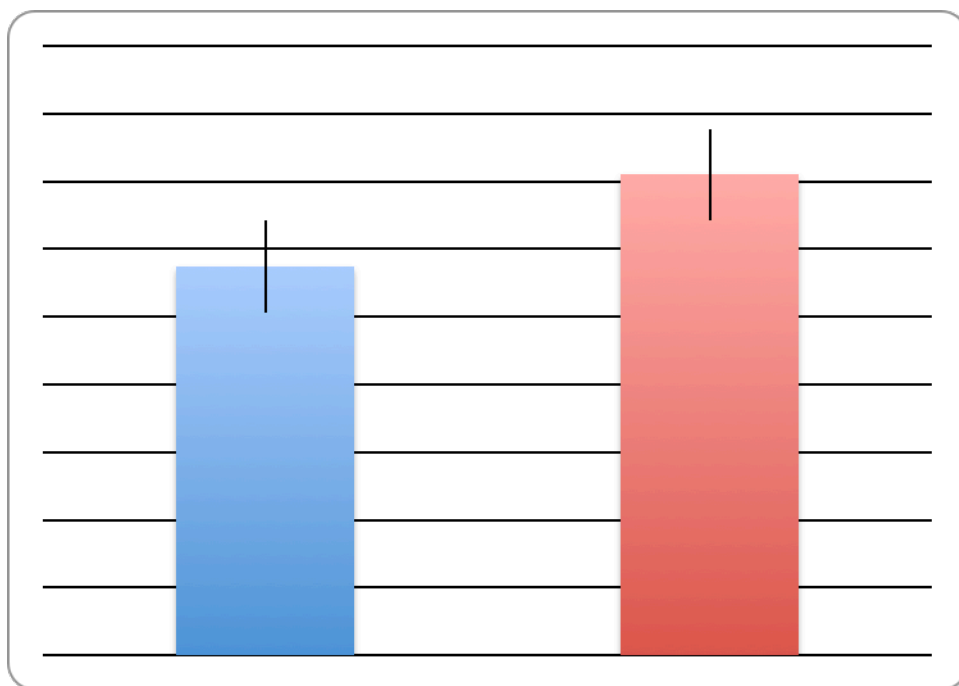
Nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima EF između ove dve grupe ($F=1,076$, $p=0,5$, $p>0,05$).



Slika 15. Polip žučne kese

Tabela 11. Polipi holeciste

Polipi holeciste	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	20	92
prosečna vrednost V0	13,10±10,58	18,00±13,43
prosečna vrednost Vm	6,93±3,91	10,86±11,65
prosečna vrednost Ef	28,71±80,59	35,49±36,24
prosečna vrednost Er	1,91±5,37	2,36±2,41
F	1,076	
p	0,5	



Grafikon 11. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-polipoza holeciste

4.12. GERB

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $17,72 \pm 11,01$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $10,67 \pm 6,99$.

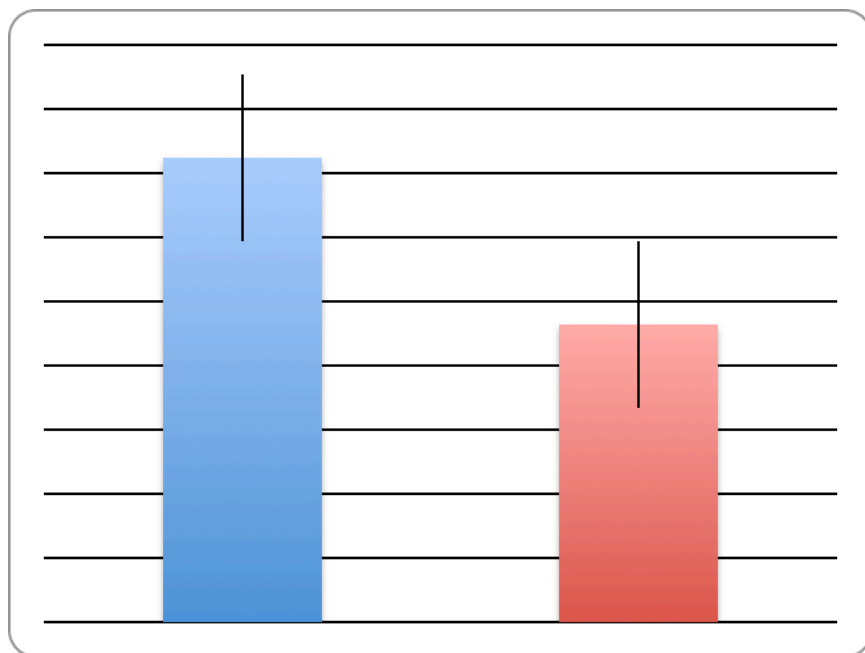
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost V_0 iznosila je $16,90 \pm 13,82$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $9,97 \pm 11,95$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa GERB-om bila je 50,8, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 35,1.

Nije utvrđena statistički značajna razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=0,792$, $p=0,95$, $p>0,05$).

Tabela 12. GERB

GERB	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	31	81
prosečna vrednost V_0	$17,72 \pm 11,01$	$16,90 \pm 13,82$
prosečna vrednost V_m	$10,67 \pm 6,99$	$9,97 \pm 11,95$
prosečna vrednost Ef	$34,65 \pm 35,16$	$34,13 \pm 50,82$
prosečna vrednost Er	$2,31 \pm 2,34$	$2,27 \pm 3,38$
F	0,792	
p	0,95	



Grafikon 12. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-GERB

4.13. Gastritis

U grupi ispitanika prosečna vrednost Vo iznosila je $14,74 \pm 8,62$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $8,67 \pm 5,49$.

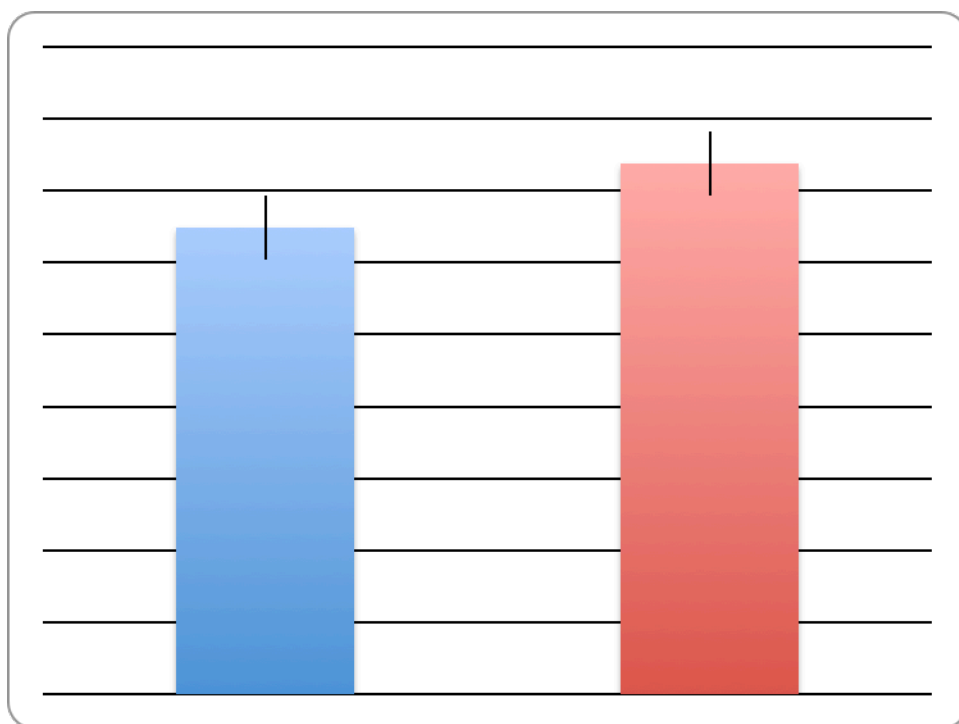
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost Vo iznosila je $20,55 \pm 17,12$, dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $12,31 \pm 15,34$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa hrnoičnim superficijalnim gastritisom bila je 34,4, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 32,4.

Nije utvrđena statistički značajna razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=0,692$, $p=0,62$, $p>0,05$).

Tabela 13. Gastritis

Gastritis	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	66	46
prosečna vrednost V0	14,74±8,62	20,55±17,12
prosečna vrednost Vm	8,67±5,49	12,31±15,34
prosečna vrednost Ef	32,45±54,02	36,89±34,47
prosečna vrednost Er	2,16±3,60	2,45±2,29
F	0,692	
p	0,62	



Grafikon 13. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-gastritis

4.14. Hiatus hernia

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $14,74 \pm 8,62$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $8,67 \pm 5,49$.

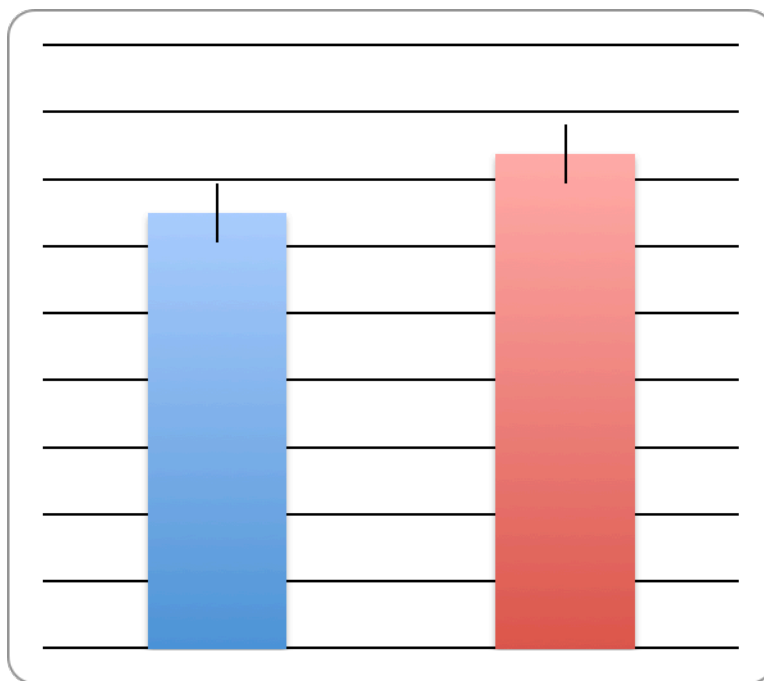
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost V_0 iznosila je $20,55 \pm 17,12$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $12,31 \pm 15,34$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa hiatus herniom bila je 36,06, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 31,03.

Nije utvrđena statistički značajna razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=1,37$, $p=0,62$, $p>0,05$).

Tabela 14. Hiatus hernia

Hiatus hernia	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	66	46
prosečna vrednost V_0	$14,74 \pm 8,62$	$20,55 \pm 17,12$
prosečna vrednost V_m	$8,67 \pm 5,49$	$12,31 \pm 15,34$
prosečna vrednost E_f	$32,45 \pm 54,02$	$36,89 \pm 34,47$
prosečna vrednost E_r	$2,16 \pm 3,60$	$2,45 \pm 2,29$
F	1,37	
p	0,62	



Grafikon 14. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-Hiatus hernia

4.15. Holedohus

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_o iznosila je $19,67 \pm 19,27$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $12,80 \pm 17,71$.

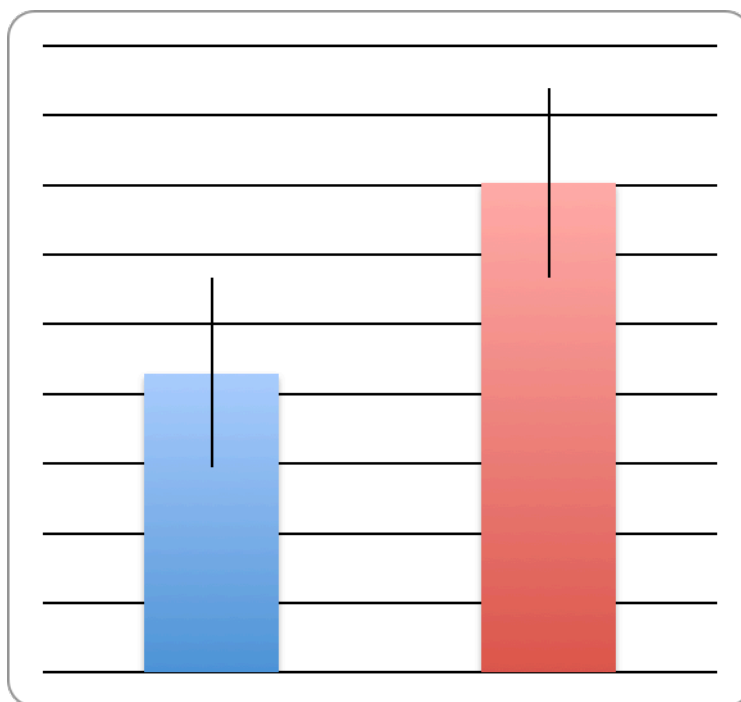
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost V_o iznosila je $16,15 \pm 9,69$, dok je prosečna vrednost V_{max} iznosila $9,15 \pm 6,32$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa dilatiranim holedohusom bila je 32,03, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 35,03.

Nije utvrđena statistički značajna razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=0,44$, $p=0,78$, $p>0,05$).

Tabela 15. Holedohus

Holedohus	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	31	81
prosečna vrednost V0	19,67±19,27	16,15±9,69
prosečna vrednost Vm	12,80±17,71	9,15±6,32
prosečna vrednost Ef	32,30±33,22	35,03±51,29
prosečna vrednost Er	2,33±3,41	2,33±3,41
F	0,44	
p	0,78	



Grafikon 15. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja- holedohus

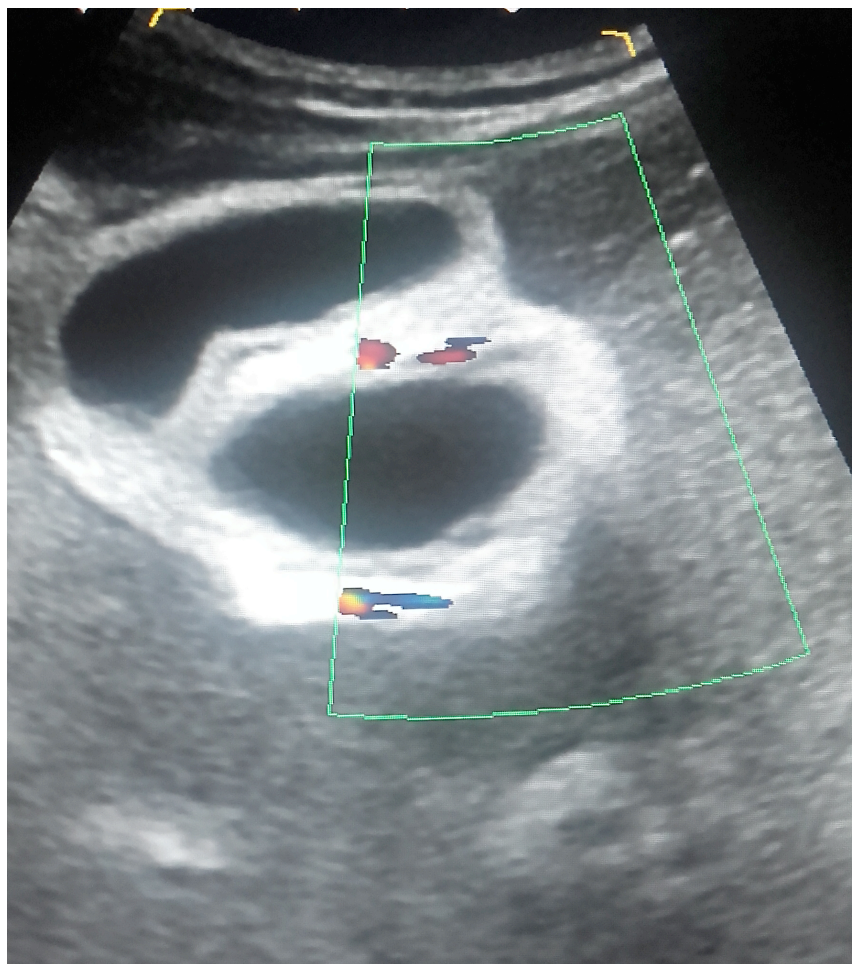
4.16. Ciroza jetre

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_o iznosila je $11,64 \pm 7,84$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $9,57 \pm 5,61$.

U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost V_o iznosila je $16,15 \pm 9,69$, dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $9,15 \pm 6,32$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa cirozom jetre bila je 29,0, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 18,0.

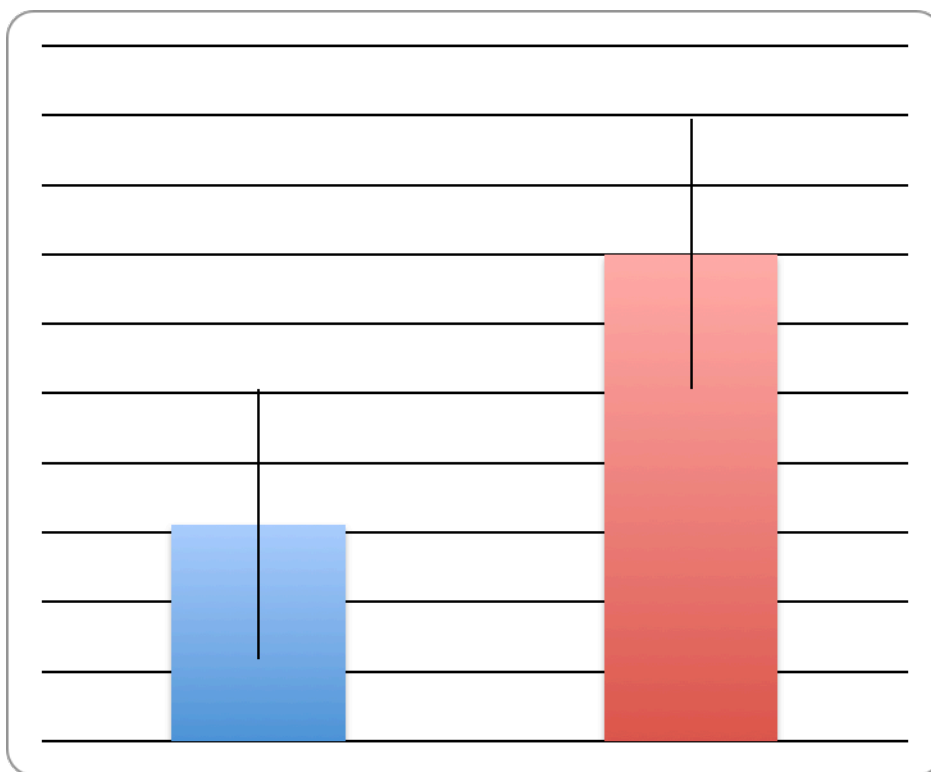
Nije utvrđena statistički značajna razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=1,17$, $p=0,23$, $p>0,05$).



Slika 16. Zadebljan zid zucne kese uz cirozu jetre

Tabela 16. Ciroza jetre

Ciroza jetre	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	3	109
prosečna vrednost V0	11,64±7,84	16,15±9,69
Prosečna vrednost Vm	9,57±5,61	9,15±6,32
prosečna vrednost Ef	15,56±13,38	35,03±51,29
prosečna vrednost Er	1,03±,89	2,33±3,41
F	1,17	
p	0,23	



Grafikon 16. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-ciroza jetre

4.17. Ulcus bulbi duodeni

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $14,28 \pm 8,41$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $9,34 \pm 5,63$.

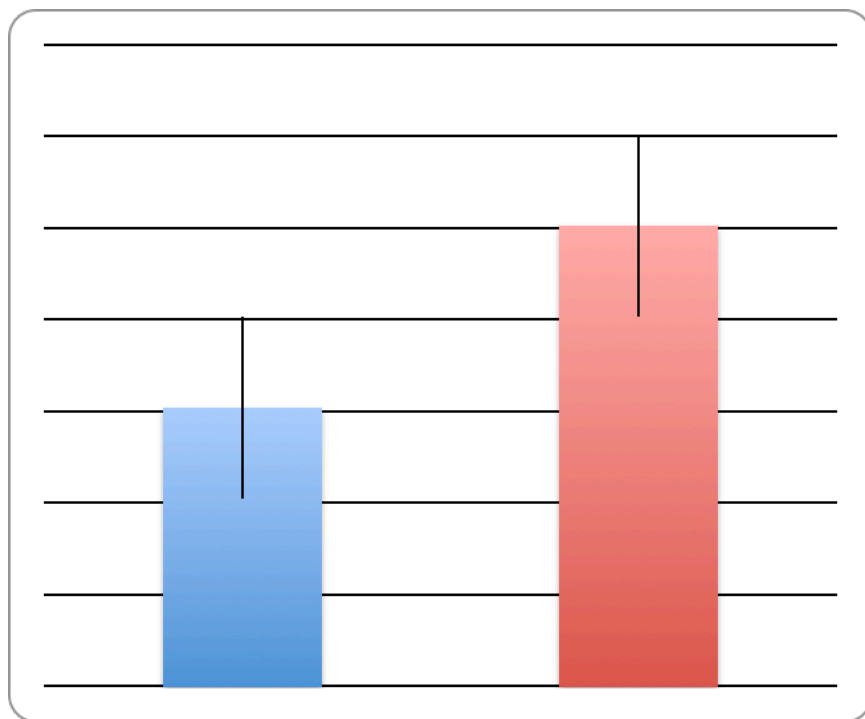
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost V_0 iznosila je $16,15 \pm 9,69$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $9,15 \pm 6,32$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom bila 33,04, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 35,03

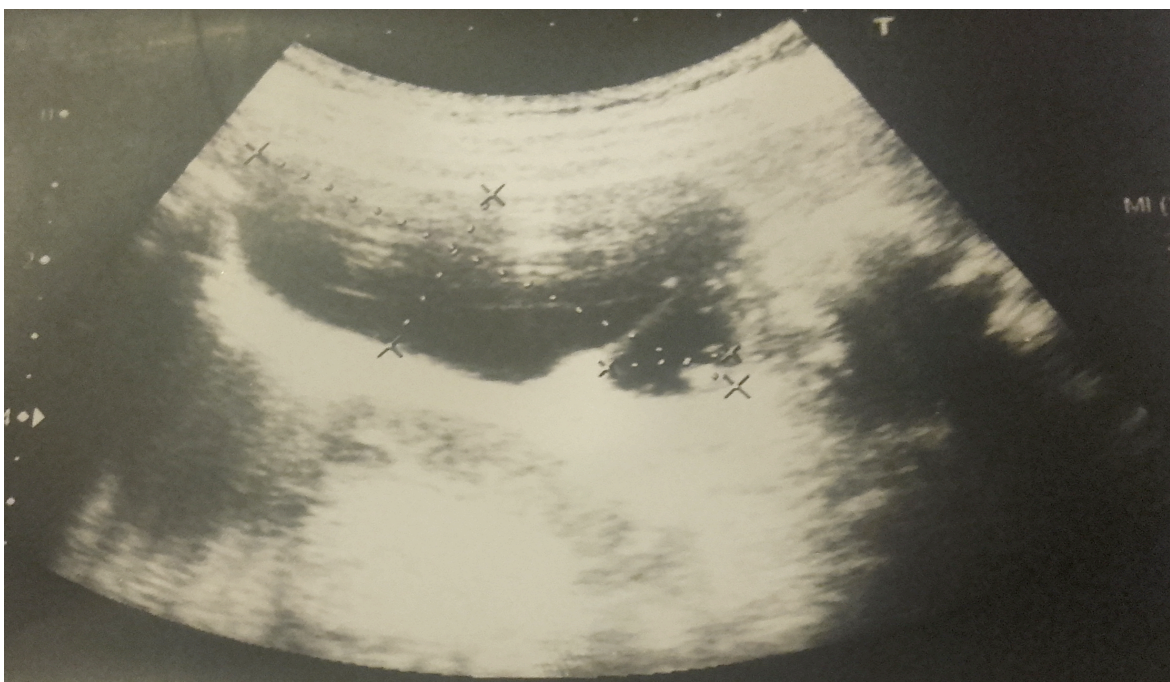
Nije utvrđena statistički značajan razlikau vrednostima EF između ove dve grupe ($F=0,74$, $p=0,9$, $p>0,05$).

Tabela 17. UBD

Ulcus bulbi duodeni	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	8	104
prosečna vrednost V_0	$14,28 \pm 8,41$	$16,15 \pm 9,69$
Prosečna vrednost V_m	$9,34 \pm 5,63$	$9,15 \pm 6,32$
prosečna vrednost Ef	$33,04 \pm 16,53$	$35,03 \pm 51,29$
prosečna vrednost Er	$2,02 \pm 1,10$	$2,33 \pm 3,41$
F	0,74	
p	0,9	



Grafikon 17. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-UBD



Slika 17. Akalkulozni holecistitis u helikobakter infekciji

4.18. Helicobacter pylori infekcija

U grupi ispitanika prosečna vrednost V_0 iznosila je $18,43 \pm 14,59$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $12,31 \pm 13,14$.

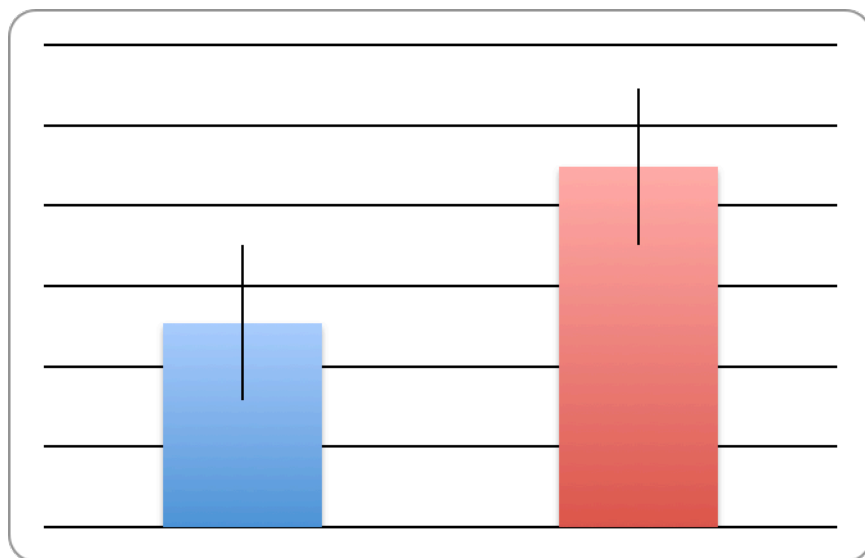
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost V_0 iznosila je $15,56 \pm 10,89$ dok je prosečna vrednost V_{min} iznosila $7,59 \pm 6,20$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa infekcijom H.pylori bila je 25,4, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 44,85.

Utvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima EF između ove dve grupe ($F=0,146$, $p=0,02$, $p<0,05$).

Tabela 18. Helicobacter pylori infekcija

H.pylori	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	61	51
prosečna vrednost V_0	$18,43 \pm 14,59$	$15,56 \pm 10,89$
Prosečna vrednost V_m	$12,31 \pm 13,14$	$7,59 \pm 6,20$
prosečna vrednost Ef	$25,43 \pm 53,25$	$44,85 \pm 35,52$
prosečna vrednost Er	$1,69 \pm 3,55$	$2,99 \pm 2,36$
F	0,146	
p	0,02	



Grafikon 18. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-Helicobacter pylori infekcija

4.19. Gastroduodenalni refluks

U grupi ispitanika prosečna vrednost Vo iznosila je $17,72 \pm 11,01$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $10,67 \pm 6,99$.

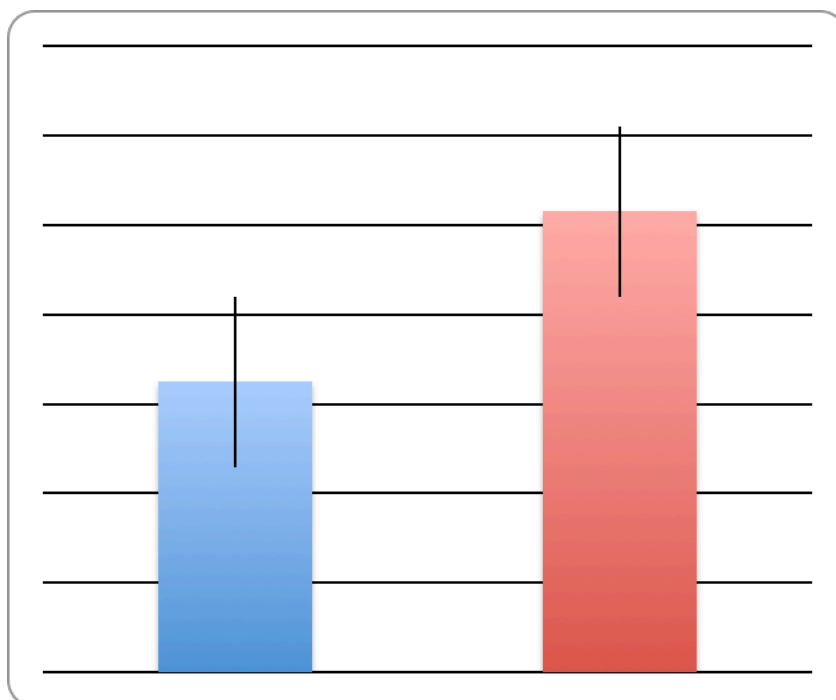
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost Vo iznosila je $16,15 \pm 9,69$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $9,15 \pm 6,32$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa gastroduodenalnim refluksom bila je 34,65, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 34,1.

Utvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima EF između ove dve grupe ($F=15,8$, $p=0,05$, $p<0,05$).

Tabela 19. GERB

GERB	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	31	81
prosečna vrednost V0	17,72±11,01	16,15±9,69
Prosečna vrednost Vm	10,67±6,99	9,15±6,32
prosečna vrednost Ef	34,65±35,16	34,1±51,29
prosečna vrednost Er	2,31±2,34	2,33±3,41
F	15,8	
p	0,05	



Grafikon 19. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja-GERB

4.20. Steatoza jetre

U grupi ispitanika prosečna vrednost Vo iznosila je $26,76 \pm 22,86$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $15,46 \pm 23,65$.

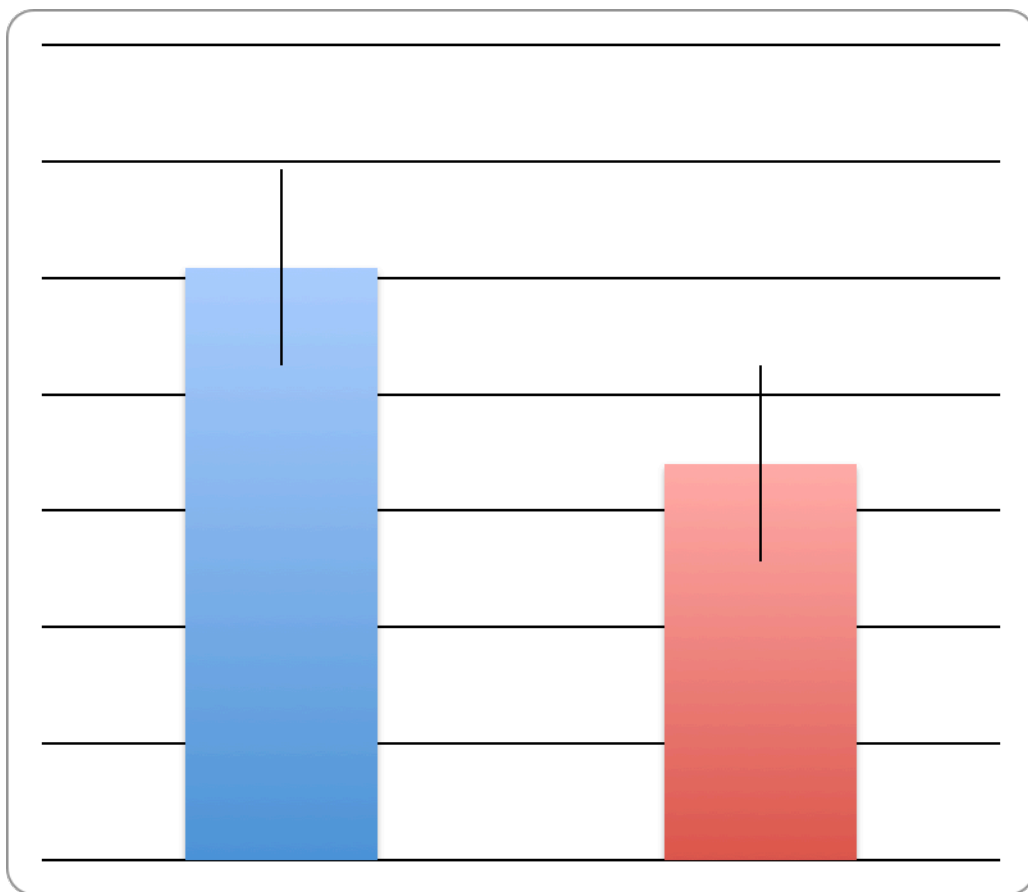
U grupi ostalih hepatobilijarnih oboljenja prosečna vrednost Vo iznosila je $16,15 \pm 9,69$ dok je prosečna vrednost Vmin iznosila $9,15 \pm 6,32$.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa steatozom bila je 50,19, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 34,1.

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF između ove dve grupe ($F=4,21$, $p=0,000$, $p<0,05$).

Tabela 20. NASH

NASH	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	16	96
prosečna vrednost V0	$26,76 \pm 22,86$	$16,15 \pm 9,69$
Prosečna vrednost Vm	$15,46 \pm 23,65$	$9,15 \pm 6,32$
prosečna vrednost Ef	$50,19 \pm 24,31$	$34,1 \pm 51,29$
prosečna vrednost Er	$3,34 \pm 1,62$	$2,33 \pm 3,41$
F	4,21	
p	0,00	



Grafikon 20. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja- NASH

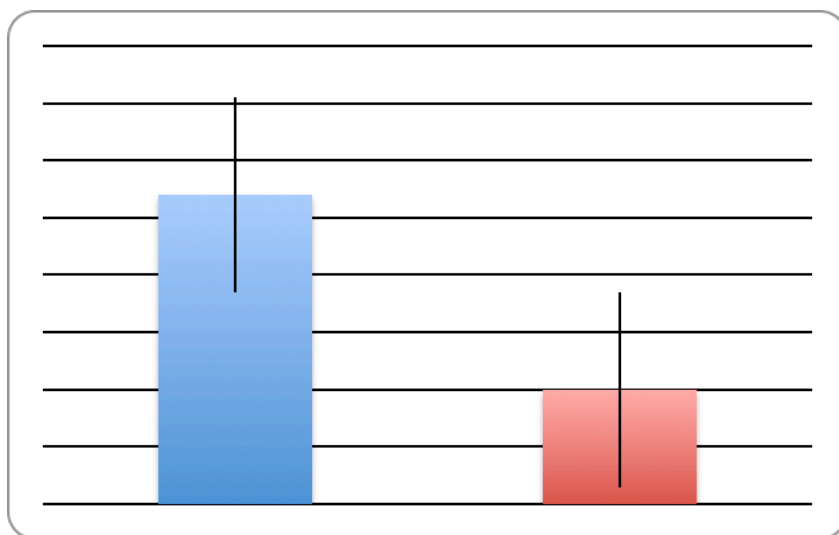
4.21. Zadebljali zid holeciste

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa zadebljalim zidom holeciste bila je 54,8, dok je prosečna vrednost EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja bila 20,98

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF između ove dve grupe ($F=3,21$, $p=0,000$, $p<0,05$).

Tabela 21. Zadebljali zid holeciste

Zadebljali zid holeciste	Ispitanici	Ostali
N (broj pacijenata)	44	68
prosečna vrednost V0	17,95±12,39	16,59±13,54
Prosečna vrednost Vm	7,60±6,54	11,82±12,57
prosečna vrednost Ef	54,82±23,56	20,98±53,15
prosečna vrednost Er	3,65±1,57	1,39±3,54
F	3,21	
P	0,00	



Grafikon 21. EF ispitanika i ostalih GIT oboljenja- zadebljali zid holeciste

4.22. Kalkulozni holecistitis i H.pylori

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u prisustvu H.pylori infekcije kod pacijenata sa hroničnim kalkuloznim holecistitisom u odnosu na kontrolnu grupu ($Z=-6,45$, $p=0,000$, $p<0,05$).

4.23. Diskinezija i H.pylori

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u prisustvu H.pylori infekcije kod pacijenata sa diskinezijom u odnosu na kontrolnu grupu ($Z=-6,46$, $p=0,000$, $p<0,05$).

4.24. Polipi holeciste i H.pylori

Utvrđena je visoko statistički značajna razlika u prisustvu H.pylori infekcije kod pacijenata sa polipima holeciste u odnosu na kontrolnu grupu ($Z=-5,30$, $p=0,000$, $p<0,05$).

4.25. Korelacija rezultata radionuklidne i UZ metode

Nije nadjena statistički značajna razlika u EF pacijenata merene radionuklidnom i ultrasonografskom metodom kod akalkuloznog holecistitisa, hroničnog kalkuloznog holecistitisa i diskinezije ($p>0,05$).

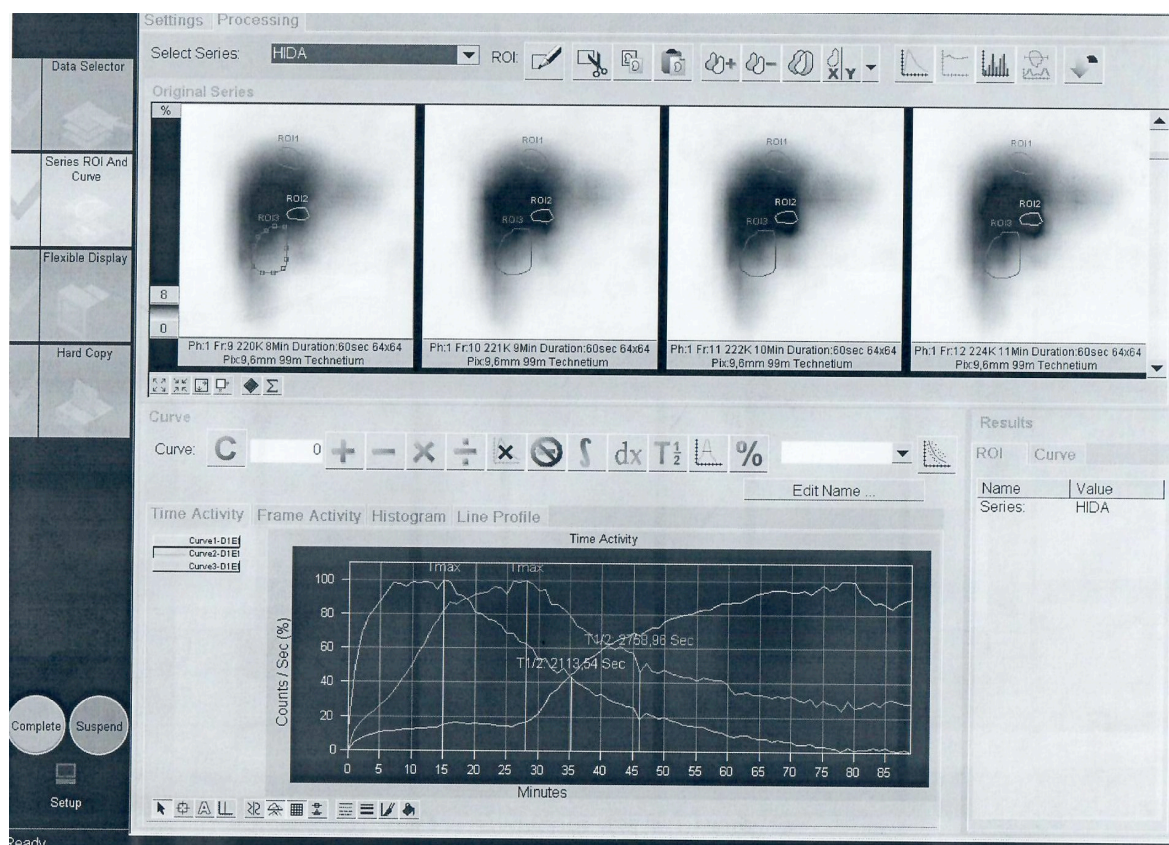
Tabela 22. Korelacija rezultata EF radionuklidne i UZ metode

	EFDC	EFUS	R	p
akalkulozni holecistitis	28,54±10,28	29,66±13,77	0,91	>0,05
hronični kalkulozni holecistitis	24,52±11,28	27,58±14,86	0,91	>0,05
Diskinezija	22,52±12,25	23,67±13,10	0,9	>0,05
Kontrole	74,72±7,88	74,69±8,86	0,83	>0,05

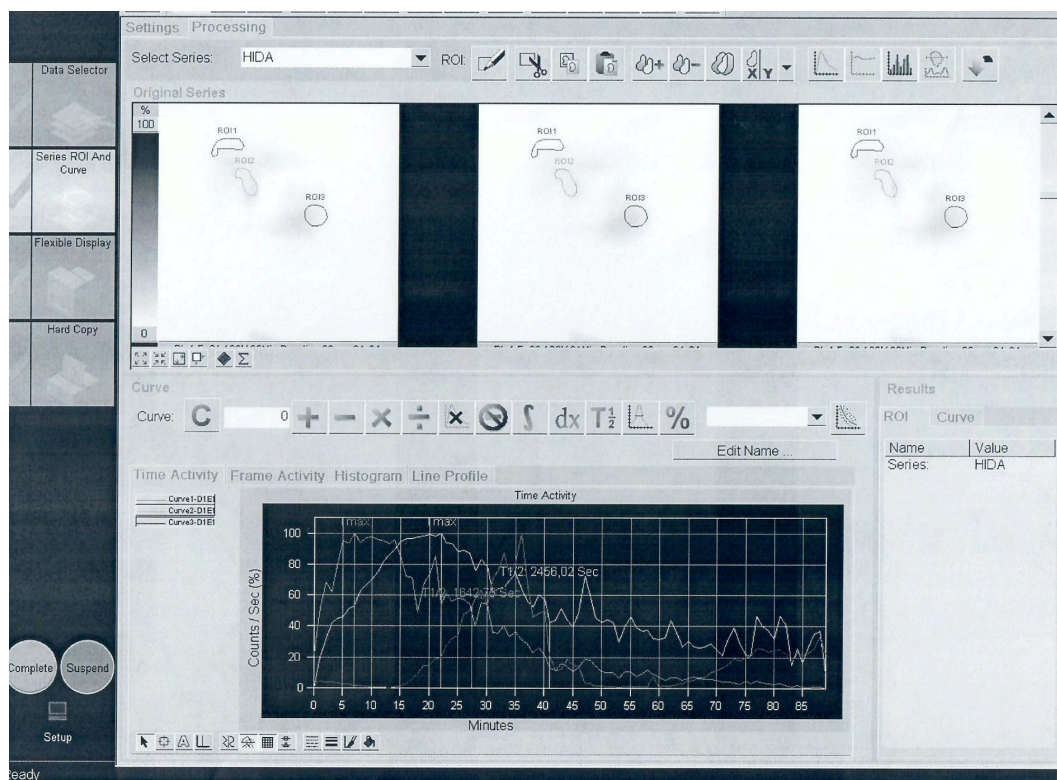
Nije nadjena statistički značajna razlika u ER pacijenata merene radionuklidnom i ultrasonografskom metodom kod akalkuloznog holecistitisa, hroničnog kalkuloznog holecistitisa i diskinezije ($p>0,05$).

Tabela 23. Korelacija rezultata ER radionuklidne i UZ metode

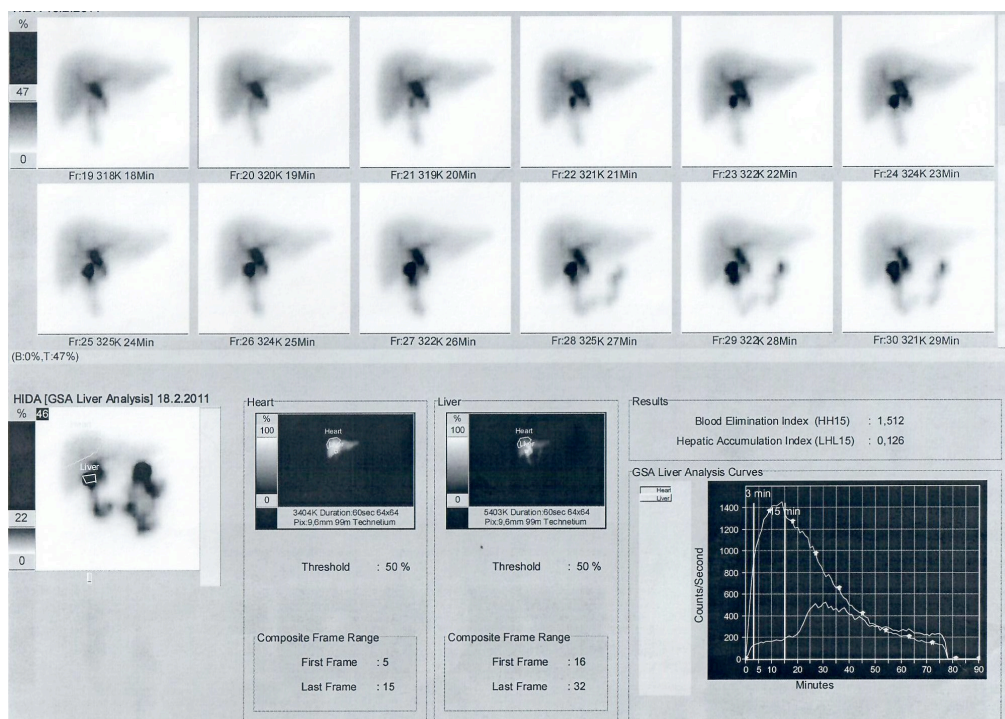
	ERDC	ERUS	R	p
akalkulozni holecistitis	$1,7 \pm 1,68$	$1,68 \pm 1,76$	0,85	$>0,05$
hronični kalkulozni holecistitis	$1,66 \pm 1,7$	$1,87 \pm 1,90$	0,84	$>0,05$
Diskinezija	$1,61 \pm 1,7$	$1,67 \pm 1,68$	0,87	$>0,05$
Kontrole	$3,74 \pm 1,9$	$3,83 \pm 2,9$	0,84	$>0,05$



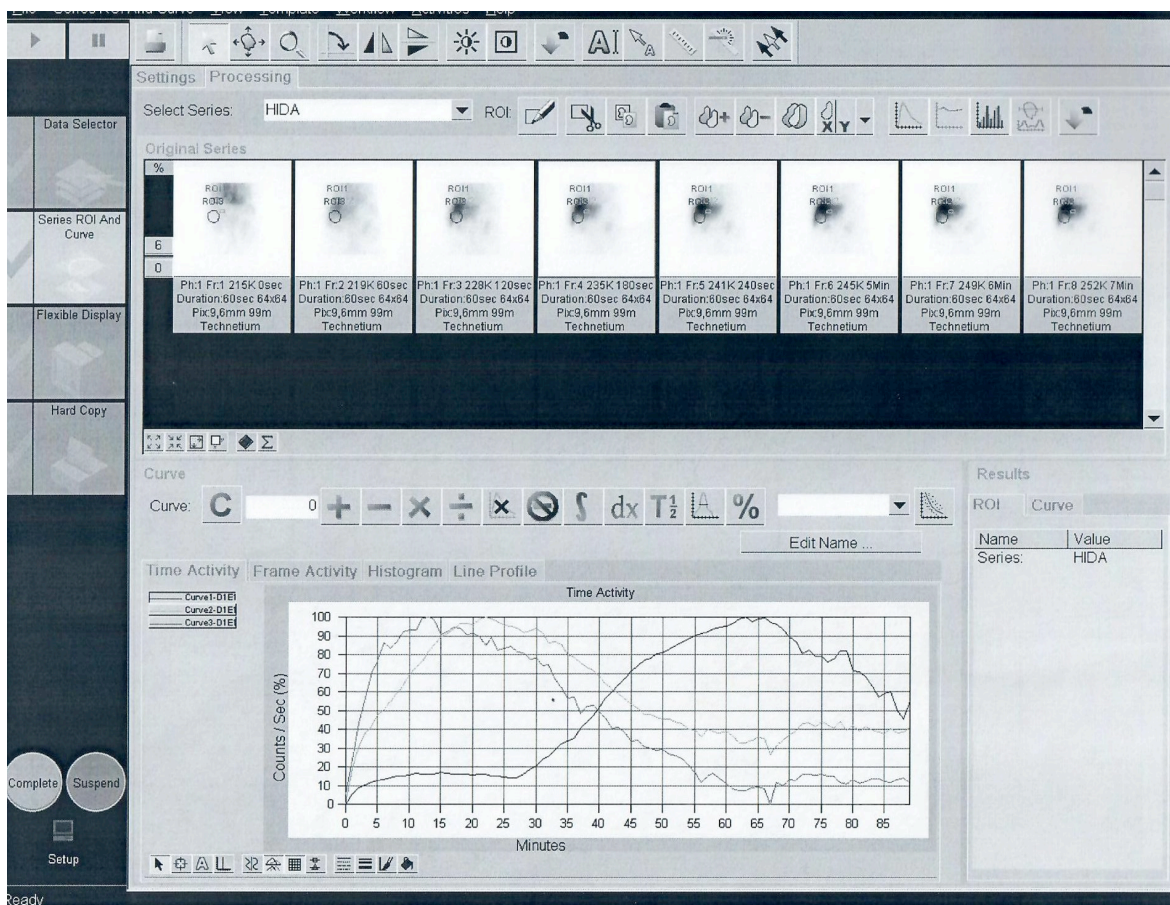
Slika 18. Diskinezija-holescintigrafija



Slika 19. Akutni holecistitis



Slika 19. Hronični kalkulozni holecistitis-scintigrafija



Slika 20. Normalan nalaz

5. DISKUSIJA

Funkcija žučnih puteva je skladištenje, koncentrisanje i transport žuči iz jetre u duodenum. Ispitivanje žučne kese i žučnih puteva zauzima veoma značajno mesto u fiziološkim, patofizioloških i kliničkim studijama. S obzirom na to da žučna kesa zauzima centralno mesto u regulaciji žučne ekskrecije u duodenum, s toga njeni poremećaji se ogledaju u celom hepatobilijarnom sistemu. Pražnjenje žučne kese je deo procesa varenja hrane. Žučna kesa komunicira sa drugim gastrointestinalnim organima i njeni pokreti (punjenje i pražnjenje, su koordinirani i modifikovani sa funkcijom želuca, creva i pankreasa. U fiziološkim uslovima, različiti faktori mogu uticati na motilitet žučne kese, kao što su pol,

starost, telesne masa, isto tako i vrsta hrane. Predmet našeg kliničkog ispitivanja su bili pacijenti sa dobro definisanom, organskom bolešću, poput žučne kalkuloze, do pacijenti sa simptomima funkcionalnog poremećaja žučne kese. Simptomi funkcionalnog poremećaja holeciste se mogu definisati kao žučni simptomi, holecistopatija, bez očiglednog, dokazanog organskog supstrata. Osim morfološke procene i dijagnostike u poremećajima žučne kese (kalkuloza, holecistitis), diskinezija žučne kese je stanje koje postaje sve više prepoznato, i dijagnostikovano zbog poboljšane tehnologije. Tu su i poremećaji pokretljivosti koji utiču na žučnu kesu i Oddijev sfinkter. Diskinezija žučne kese najčešće se predstavlja se tipičnim bilijarnim kolikama u odsustvo kamena u žuči. Ispitivanje kod sumnje na diskineziju žučne kese uključuje laboratorijske analize i ultrasonografski pregled abdomena kako bi se isključio kamen u žučnoj kesi, kao i druge morfološke promene u samoj žučnoj kesi (debljina zida, polipi, mulj). Dalja istraživanja uključuju funkcionalne studije sa radionuklidima kako bi se ispitao motilitet žučne kese (47, 61, 93). U istraživanju se primenjuju metode, holescintigrafija i endoskopska sfinkter manometrija Oddijevog sfinktera. U disfunkciji žučne kese scintigrafska ejekciona frakcija žučne kese ispod 35% može preporučiti pacijente za holecistektomiju kao vid lečenja (14, 101). Prema nekim autorima, holescintigrafija omogućava identifikaciju poremećaja motiliteta gastrointestinalnog i hepatobiliarnog trakta, a postprandijalni bol u trbuhu u većini slučajeva može se objasniti funkcionalnim abnormalnostima u žučnoj kesi ili crevima (83, 93). Endoksopska sfinkter manometrija Oddijevog sfinktera predstavlja zlatni standard u dijagnostici disfunkcije sfinktera (12).

Cilj ove studije je da se uporedi radionuklidna i ultrazvučna metoda u proceni pokretljivosti žučne kese u kontrolnoj grupi (KG), i kod pacijenata sa akutnim holecistitisom, (AH), hroničnim akalkulosnim holecistitisom (HAH), hroničnim holecistitisom sa kalkulozom (HKH), kao i kod bolesnika sa diskinezijom žučne kese (D), u prisustvu *Helicobacter pylori* infekcije i bez, kod pacijenata sa drugim funkcionalnim poremećajima gastrointestinalnog trakta, kao što su GERB, duodenogastrični refluks, kao i kod pacijenata sa difuznim lezijama jetre (steatoza, fibroza).

Ispitivanje poremećaja motorne funkcije žučne kese uvek je aktuelno s obzirom da se još uvek ne znaju pouzdano mehanizmi koji dovode do funkcionalnih poremećaja žučne kese

i pored dostupnosti brojnih morfološko- funkcionalnih dijagnostičkih metoda. Takođe različiti su stavovi o senzitivnosti i specifičnosti pojedinih neinvazivnih metoda kao i o tome koja od njih daje najrelevantnije podatke u dijagnozi poremećaja motiliteta žučne kese. Polimorfne tegobe, sa predominacijom holecistopatije, mogu biti uzrokovane različitim oboljenjima bilijarnog trakta. Još uvek postoje nedoumice u pogledu izbora vrste lečenja za pacijente koje imaju tegobe, a nisu utvrđene jasne morfološke promene u hepatobilijarnom sistemu, posebno u slučajevima diskinezije, akalkuloznog holecistitisa ili u slučaju sumnje na prisustvo *H. pylori* infekcije.

Prevalenca funkcionalnih poremećaja bilijarnog trakta varira od 8% kod muškaraca do 21 % kod žena, tj 1: 2,6 (23, 93). U našem istraživanju poremećaja motiliteta žučne kese, takođe veći procenat su činile osobe ženskog pola 72,2 %, u odnosu na osobe muškog pola 27,8%, što je zapravo odnos 1: 2.59, što je u saglasnosti sa podacima brojnih studija preseka (122). Prosečna starost ispitivane grupe bila je 57 godina, a prosečna starost kontrolne grupe bila je 51 godina. Veća incidenca oboljenja žučne kese beleži se u 5. i 6. deceniji života i raste sa starošću, tako da učestalost kalkuloze prema nekim autorima u sedmoj deceniji iznosi i do 30 % (23, 48, 55, 58). Kada je u pitanju kalkuloza holeciste, učestalost je 2:1 za ženski pol (23, 48, 55, 58) što smo takođe povrdili i u našoj studiji. Tokom ove prospektivne studije ispitano je 112 bolesnika sa sumnjom na poremećaj motorne funkcije žučne kese, tako da je kod svih ispitanika uradjeno ultrasonografsko ispitivanje motiliteta žučne kese i ultrazvučni pregled hepatobilijarnog sistema, 21 ispitanik je činio kontrolnu grupu, te je i kod njih motorna funkcija žučne kese ispitana ultrasonografijom, kao i ceo hepatobilijarni sistem. Radionuklidna holecistoscintigrafija u ispitivanju motorne funkcije žučne kese je uradjena kod 32 bolesnika. Ultrasonografija predstavlja metodu izbora u dijagnostici oboljenja hepato-bilijarnog trakta, omogućava vizualizaciju hepatobilijarnog sistema, neinvazivna je i dostupna, može se izvoditi bez posebne pripreme i bez posebnih uslova pregleda, i kod najtežih bolesnika, rutinski kao i u operacionoj sali.

Hronični kalkulozni holecistitis u našoj studiji zabeležen je u 31/112 pacijenata, (36,1%), prosečna starost 59 godina. Prosečna vrednost EF bila je 33,9 %, dok je prosečna vrednost EF u KG ispitanika bila 69,9%. U grupi bolesnika sa hroničnim kalkuloznim holecistitisom

utvrđena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima EF u odnosu na kontrolnu grupu, ($p < 0,05$). Volumen preprandijalno u grupi nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na KG. EF u hroničnom kalkuloznom holecistitisu merena holescintigrafijom iznosila je 24,52%, što se statistički značajno razlikuje u odnosu na kontrolnu grupu. Razlika u EF između dve metode nije bila statistički značajna. HBS u pacijenata sa hroničnim kalkuloznim holecistitisom imala je u preko 80% karakterističnu poznu vizualizaciju žučne kese između prvog i četvrtog časa od početka snimanja, što se može objasniti stazom žuči zbog njene povećane gustine.

I pored mnogobrojnih morfoloških i morfološko-funkcionalnih metoda za ispitivanje funkcije žučne kese, još uvek postoje nedoumice o tome koja pruža najveći broj najrelevantnijih podataka. Takođe, postoje još uvek nedoumice o daljem lečenju bolesnika koji nemaju jasne morfološke promene u hepatobilijarnom sistemu, posebno u slučaju sumnje na diskineziju, akalkuloznom holecistitisu, i u slučaju sumnje na prisustvo bakterije *Helicobacter pylori* infekcije. Tako, u slučaju diskinezije dokazane prisustvom objektivnih kvantitativnih parametara, lakše je odlučiti se za operativnu terapiju, kao i u slučaju akalkuloznog holecistitisa (1-4). U novijoj literaturi, pominje se i mogući uticaj bakterije *Helicobacter pylori* infekcije na motornu funkciju žučne kese (5-8). Indirektni dokaz prisustva ove infekcije u žučnoj kesi bio je prisustvo te bakterije u želucu, koja se otkriva gastroskopijom a praćenje efekta terapije pomoću ^{14}C -ureja izdisajnog testa. Ukoliko postoji poremećaj motiliteta žučne kese u ovih bolesnika, koji se normalizuje posle eradikacije infekcije, opravdao bi primenu antibiotske terapije. Takođe, ukoliko postoji povezanost prisustva bakterije *Helicobacter pylori* infekcije i poremećaja motiliteta žučne kese, kod svih bolesnika sa subjektivnim smetnjama koje bi ukazivale na poremećaj funkcije žučne kese, bilo bi indikovano proveriti prisustvo *H. pylori* infekcije u želucu.

Kontraverzna su mišljenja o uticaju *H. pylori* infekcije na motilitet žučne kese. Tako neki autori, predlažu primenu prokinetika (klaritromicin ili eritromicin), koji istovremeno deluju i na *H. pylori* infekciju i stimulišu GB kontrakciju (2, 37, 44, 46). Drugi autori, smatraju da su funkcionalni poremećaji žučne kese direktno proporcionalni stepenu oštećenja gastroduodenalne zone mukoze i stepenu rasta bakterije *Helicobacter pylori* infekcije (3, 37, 44, 46). U hroničnom holecistitisu i kalkulozi, dokazano je prisustvo bakterije *Helicobacter pylori* infekcije

(37, 44, 46). Nasuprot ovome, neki rezultati ukazuju da ne postoji odnos između epitelijalnim ćelijama žučne kese (4, 5, 66, 67, 108) simptoma i *helicobakter pilori* infekcije i funkcionalnog poremećaja bilijarnog sistema, odnosno da *H.pilori* ne uzrokuje veliko oštećenje

Brojne studije pokazuju da je hronični kalkulozni holecistitis oboljenje sa visokom učestalošću u svetu koja varira od 10-do 15 % u zavisnosti od države gde se ispituje (111, 112) Prospektivne ultrasonografske studije afirmišu visoku prevalencu i incidencu kalkuloze holeciste u cirotičnih bolesnika. Hipomotilitet holeciste utvrdili smo i ultrasonografskom i radionuklidnom metodom (EF28,54, EF 29,66). Naši rezultati su saglasni sa brojnim studijama koje se bave poremećajem motiliteta i kalkuloze žučne kese (93, 122, 121). Rezultati drugih autora koristeći jednu ili obe metode, u ovim grupama pacijenata su slični gore navedenim (115, 122). Neki autori navode vrlo dobru korelaciju ($R = 0,92$) između ultrasonografske i radionuklidne metode u proceni kontraktilnosti holeciste, iako se registruje razlika u umerenoj kontraktilnosti između dva načina od -21,5% do 15,0% (9) EF manja od 35 % smatra se patološkom i prema većini autora, takvi pacijenti su kandidati za holecistektomiju (14). Većina naših pacijenata s obzirom da je imala izražene smetnje u varenju i česte epizode bolova, nakon ovog testiranja dobijen i su i dodatni pokazatelji koji su ih kandidovali za operativno lečenje. Postoje različite pretpostavke o patofiziološkom mehanizmu hipomotiliteta u kalkulozi holeciste, te tako se pominju neurohumoralni mehanizmi kontrole i strukturalne promene u zidu holeciste, uticaj difuzne lezije jetre i genetski faktori (24, 29). Naime velike studije koje su se bavile genetikom u kalkulozi, dokumentuju da genetika čini oko 30 % etiologije kalkuloznih holecistitisa kojisu praćeni simptomima (25, 31, 88). Utvrđena je udruženost A gena (GW AS) sa DH9 polimorfizmom u ABCG8 genu koji kontroliše transport holestrola u bolesnika sa kalkulozom signifikatno češće. Takođe u nekim studijama pominje se uticaj alkohola na litogenezu ali su mišljenja kontradiktorna, navodno kod žena može imati protektivno dejstvo, a prema drugima alkohol ima ulogu u litogenezi. Bolesnici sa HCV infekcijom imaju povećani rizik za hronični kalkulozni holecistitis (24, 25) Bolesnici sa steatozom jetre (NASH), imaju povećan rizik za nastanak kamenaca u holecisti zbog; insulinske rezistencije, diabetesa tip 2, gojaznosti, hipertrigliceridemije, metaboličkog

sindroma (69, 70) Epidemiološke studije govore da su 70-80% kamenci u holecisti asimptomatski i otkrivaju se slučajno na ultrazvučnom pregledu. Takođe epidemiološke studije uradjene na velikom broju ispitanika, govore da od ukupnog broja holecistektomisanih pacijenata 41,3 % čine oni sa asimptomatskom holelitijazom. Prisustvo hipomotiliteta u žučnoj kesi i kod ovih pacijenata uslovljava, prisustvo simptoma gornje dispepsije, nadimanje, i povremenu nelagodnost pod desnim rebarnim lukom.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa H.pylori infekcijom bila je 25,4%, u odnosu na KG 69,9%-Utvrdjena je visoko statistički značajna razlika u EF između ove grupe ispitanika i kontrolne grupe, $p < 0,05$. Takođe je utvrdjena visoko statistički značajna razlika u EF između H.pylori infekcije EF 25,4 % i drugih oboljenja hepatobilijarnog trakta EF- 44,8 %. Brojne studije ukazuju da infekcija sa H. pylori u digestivnom traktu može da poveća rizik od nastajanja kamenaca u žučnoj kesi, u prilog tome govore poremećaj motorne funkcije i prisustvo DNK bakterije i proteinskih antigena bakterije u kalkulusima, što ide u prilog uticaja bakterije na patogenezu litijaze (11, 29, 93). Otkriće H. pylori infekcije u sterilnoj žuči 2003 godine, promenilo je stavove o patogenezi litijaze (26, 27). Još uvek se ne zna kako izlečenje H.pylori infekcije u digestivnom traktu utiče na simptomatologiju obolelih od kalkuloznog holecistitisa. Apostolov i sr. u svojoj studiji navode da 75% operisanih pacijenata zbog kalkuloze žučne kese ima dokazanu H.Pylori infekciju (6). Prisustvo ove infekcije dovodi se u vezu sa asimptomatskim holangitisom. U istoj studiji navodi se da je infekcija prisutna u 90% kalkuloznih holecistitisa i 10% akalkuloznih holecistitisa. Mnogi autori su dokazali prisustvo H. pylori u kalkuloznom holecistitisu, Silva CP (2001), Mendez S (2001), Apostolov (2005). U našoj studiji od ukupnog broja ispitanika 61/112 54.46% bilo je pozitivno na H. pylori infekciju. Infekcija je potvrđena nakon gastroskopije patohistološkim nalazom. U navedenoj grupi venula je iznosila 17.95 ± 12.39 , dok je prosečna vrednost Vmin bila 7.60 ± 6.54 . Prosečna vrednost EF u grupi sa H. pylori je iznosila 25.4% dok je prosečna vrednost u kontrolnoj grupi iznosila 69.9%. Utvrdjena je visoko statistički značajna razlika u prisustvu H. pylori infekcije između grupe ispitanika i kontrolne grupe. Takođe je utvrdjena je visoko statistički značajna razlika u prisustvu H. pylori infekcije kod pacijenata sa polipom žučne kese u odnosu na kontrolnu grupu.

Manoj P. Sa saradnicima (2007) utvrdio je jaku vezu između H. pylori infekcije oboljenja žučne kese i poremećaja motiliteta (81). U njegovoj studiji 58.9% su osobe ženskog pola, kada je u pitanju hronični kalkulozni holecistitis i H. pylori infekcija, dok je u našoj studiji taj procenat 54.46%. Pretpostavke koje iznose više autora jeste da H. pylori infekcija smanjuje pokretljivost žučne kese, povećava taloženje holesterola i preko enzima ureaze vrši precipitaciju Ca u procesu litogeneze (52, 66). Prema ovim studijama prisustvo H. pylori infekcije je zabeleženo u 50-60% pacijanata sa holecistitisom. Kolonizacija sterilne žuči sa H. pylori infekcijom ascedentno preko Odijevog sfinktera ili descedentno preko portnog krvotoka prvi put je izložena u radovima u Farshad et al. (2004). Promene u žuči nastaju pod dejstvom enzima beta-glukoronidaze i fosfolifaze koju produkuje bakterija, a zatim ekstenzivne produkcije mucina epitelnih celija holeciste (87, 89, 95). Kuroki i sr. (2002), saopštava nalaz bakterijske DNA u korelaciji sa holecistitisom. Na osnovu toga on zaključuje da gastrointestinalna infekcija sa H. pylori povećava rizik za bilijarnu kolonizaciju. Neri et al. (2005) izneo je aktivnu ulogu H. pylori u patogezi litijaze i holecistitisa. U našoj studiji u grupi sa diskinezijom žučne kese bila su 31 ispitanika, koji su na pregled u gastroenterološku ambulantu upućeni zbog polimorfnih gastričnih tegoba. U dijagnostici do postravljanja konačne dijagnoze, diskinezija holeciste, primenjeni su: laboratorijsko-biohemijski pregled krvi, ultrazvučni pregled abdomena, testiranje motorne funkcije žučne kese nakon test obroka, ezofagogastroduodenoskopija sa patohistološkim nalazom, kao i holescintigrafija u 5 bolesnika.

Primenjeni su dijagnostički kriterijumi za utvrđivanje funkcionalnog poremećaja motiliteta consensuss - Roma III koji uključuju: epizode bolova pod desnim rebarnim lukom i u epigastrijumu, gde se bolovi ponavljaju u različitim vremenskim intervalima. Vreme trajanja bola do 30 min, a ponavljanje ne pre 30 minuta, te bol je umereno ali dovoljno jak da prekine svakodnevne aktivnosti pacijenta. Najčešće bol je stabilnog nivoa jačine i ne smanjuje se nakon crevnog pražnjenja, ne menja se u odnosu na posturalni položaj tela. Ne razrešava se antacidima, inhibitorima protonske pumpe a laboratorijski nalazi ukazuju na normalne vrednosti konjugovanog bilirubina, transaminaza, amilaze kao i lipaze.

Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa diskinezijom bila je 33,9 dok je prosečna vrednost EF u kontrolnoj grupi (KG) iznosila 69,9. Holescintigrafija je pokazala nešto veće vrednosti EF u odnosu na ultrasonografski nalaz, tj EF u rasponu od 45% do 52 %.

Novija istraživanja funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja (FGITP), sugerišu ulogu genetskih faktora u patofiziološkom mehanizmu (69, 73, 74). Kliničke karakteristike FGITP određuju genski polimorfizmi GNB3, koji aktiviraju adrenergičke, opiodergičke ili serotonergičke receptore. Takodje iste studije navode i na mogući značaj u FGITP, IL4, IL4R, TNF, koji imaju imunomodulatorne ili neuromodulatorne efekte. Pored navedenog ističe se uloga specifičnih hereditarnih faktora u pokretanju simptoma i težini kliničke slike. Rezultati drugih autora, koristeći jednu ili obe metode, u ovim grupama pacijenata, su uglavnom slični onim gore navedenim. Nisu uočene razlike u debljini zida, kao ni u vrednostima Vo između KG i grupe sa diskinezijom. Nisu uočene razlike u debljini zida holeciste u istoj grupi pre i postprandijalno. Prema podacima iz literature prevalenca diskinezije varira od 8% kod muškaraca do 21 % kod žena.

U kliničkoj praksi osebna karakteristika diskinezije je nedovoljno pražnjenje žučne kese i u različitim kliničkim ispitivanjima, pokazano je da bi ti pacijenti imali korist od holecistektomije. Međutim i dalje postoji veliki broj kritičkih pitanja koja treba rešiti, a jedno od tih je i da li EF manja od 35% je dovoljno osetljiv test za identifikaciju pacijenata sa diskinezijom koje treba uputiti na holecistektomiju. Podaci dobijeni iz više studija navode da takvi pacijenti nakon holecistektomije nemaju više simptome vezane za holecistopatiju (13, 23, 56, 60).

S tim u vezi, kod bolesnika sa akutnim holecistitisom podaci iz literature ističu vrednosti radionuklidne holescintigrafije kao najpreciznije metode za procenu pokretljivosti žučne kese i u hitnim uslovima i daju prednost u poređenju sa ultrasonografijom. Međutim, drugi autori (5) se ne slažu sa ovim i pokazuju da korisnost dinamičke holescintigrafije u evaluaciji pacijenata sa sumnjom na akutni holecistitis nakon negativnog ultrazvučnog pregleda je veoma ograničena. Naprotiv, ali slično našim rezultatima, iako su oba modaliteta efikasna u dijagnostici akutnog holecistitisa, lekari iz hitne službe i hirurzi i dalje nastavljaju tražiti oba testa (metode) u pokušaju da se poveća dijagnostička tačnost

akutnog holecistitisa (93). Tako je , po njima , dinamička holescintigrafija osetljiviji test nego ultrasonografija u dijagnostici bolesnika sa akutnim holecistitisom. Na osnovu rezultata ove studije , preporučuje se da dinamičku holescintigrafiju treba koristiti kao prvi dijagnostički modalitet kod pacijenata sa suspektnim akutnim holecistitisom i da bi se ultrasonografija pre mogla koristiti za potvrdu prisustva kamenja u žučnoj kesi, nego za dijagnozu akutnog holecistitisa. Prosečna vrednost EF kod naših ispitanika sa akutnim holecistitisom iznosila je 26,6 % ultrasonografija , u odnosu na EF 28,5 holescintigrafijom. Utvrđena je statistički značajna razlika u EF u odnosu na kontrolnu grupu. Nije utvrđena statistički značajna razlika u EF akutnog holecistitisa (26,6%) i EF kod drugih hepatobilijarnih oboljenja (33,97%) (93).

Slično našim rezultatima, po drugim autorima (37, 38, 93, 122), u slučaju akalkuloznog holecistitisa , EF vrednost (29 +/- 20 %) je bila znatno niža nego vrednost u grupi volontera ($p < 0,05$) (54 +/- 23 %) , dok je kod akalkuloznog holecistitisa (60 +/- 21 %) te nije bilo značajne razlike ($p > 0,05$), ističući da je najbitnija varijabla pražnjenje žučne kesice u dijagnostici akalkuloznog holecistitisa upravo EF (38, 37, 122). Neke studije su pokušale da testiraju postojanost i varijabilnost EF u dugoročnim studijama , a dobijeni rezultati sličan našim(8). Prema njima srednja vrednost EF žučne kese je reproducibilna između dve uzastopne studije kod KG (66,0 % +/- 20.5 % naspram 73,9 % +/- 17.7 %) , akalkulozni holecistitis -grupe (24.4 % + / - 22.3 % protiv 16,9 % +/- 10.9 %) , i hronični kalkulozni holecistitis grupe (20.8 % +/- 20.9 % prema 27,5 % +/- 34.5 %). Neki autori navode vrlo dobru korelaciju ($R = 0,92$) između ultrasonografije i holescintigrafije za procenu kontraktilnosti žučne kese , iako se razlika u izmerenoj kontraktilnosti između 2 načina, kretala od + 21,5% na -15,0% (+/- sd , 4,4 +/- 8,7 %) (9). Kao i u našem istraživanju pojedini autori su pokušali da koreliraju rezultate dobijene sa dinamičkom holescintigrafijom i ultrasonografijom, i pronađeno je da su metode komplementarne, tj. da koreliraju. Takođe, slično našim rezultatima, holescintigrafija procenjuje nižu EF nego ultrazvuk, dok suprotno od naših rezultata imali su širu EF varijabilnost nego ultrazvuk. Dinamička holescintigrafija se nije mogla izvesti kod 5% učesnika zbog nepunjenja žučne kese , ali po našim rezultatima ovo je takođe znak holecistitisa. Upotreba ultrasonografije u procenjivanju EF žučne kese manje oduzima

vremena i ekonomski je isplativija. Na kraju, preporučeno je da opseg normalne EF treba prilagoditi upotrebljenoj tehnici (23). Pojedini autori su pokazali da sa holescintigrafijom i ultrasonografijom moguće izmeriti apsolutno i neto pražnjenje žučne kese (24). Kako se žučna kesa počinje prazniti, tako automatski počinje i da se puni, samim tim ukazuje na dopunjavanje žuči i daje meru stope žučnih prometa, a sa tim i tačan indeks motiliteta žučne kese. Autori preporučuju dinamičku holescintigrafiju kao korisnu pomoć kada treba razmotriti terapijske opcije kod pacijenata sa hroničnim žučnim-abdominalnim bolovima, kod kojih je negativan ultrazvučni nalaz (25). Na ovaj način dobri rezultati dobijeni su kod pacijenata sa simptomima i ne abnormalnom EF (EF manje ili jednako 35%) žučne kese dobijenom preko holescintigrafije. Slično našim rezultatima, holescintigrafija ima prednost u dijagnostikovanju bolesti žučne kese. Takođe, autori su pokušali da uspostave vezu sa H. pylori infekcijom. Stoga, ispitivali su vezu između motorne funkcije žučne kese i H.pylori.

Većina studija pokazuje da infekcija gastrointestinalnog trakta sa Helicobacter pylori nosi veliki rizik za kolonizaciju bilijarnog trakta ovom bakterijom. Velika većina studija potvrđuje vezu između kolonizacije žuči sa helicobacter pylori i hroničnom inflamacijom i kalkulozom. Te studije sugerišu da bi uloga Helicobacter pylori infekcije mogla da bude inicirajući faktor u patogenezi holecistitisa i holecistitisa. Neke studije pokazuju da je H. PYLORI infekcija prisutna i u holecistopankreatitisu, kao i u holangitisu, kao i u epitelu žučne kese operisanih pacijenata zbog kalkuloze (77) pošto kolonizuje žučne kanaliće i žučnu kesu, H.pylori, može izazvati hepatitis i holecistitis. Hronični kalkulozni holecistitis koji dovodi do epitelijalne hiperplazije mukoze žučne kese nadjen je i u karcinomu žučne kese, kao i prisutan bakterijski genom. Mnogi autori su u svom radu pokazali vezu između H.pylori infekcije i oboljenja žučne kese. Takođe potvrđena je veća učestalost kod osoba ženskog pola (58,9%) i kada je u pitanju prisustvo H.pylori infekcije želuca, i dobili negativnu korelaciju sa DC, što je potvrđeno US (26-28). U našoj studiji 20/112 17.8% imalo je polipe u žučnoj kesi, a u grupi pacijenata sa polipom bila je signifikantno manja u odnosu na kontrolnu grupu, 13.10/20.86 dok je EF bila 28.71/69.66 kontrolna grupa ($p<0.05$). Različiti faktori mogu da poboljšaju ili smanje motilitet žučne kese. Nakon obroka normalno se isprazni 70-80% volumena žučne kese, oslobađanjem hormona

holecistokinina. Prosečna vrednost EF kod pacijenata sa zadebljanim zidom bila je 54.8% u odnosu na kontrolnu grupu EF 69.9%. Utvrđena je visoko statistički značajna razlika EF između grupe bolesnika sa zadebljanim sidom holeciste I kontrolne grupe ($p<0.05\%$). Promene motiliteta u ovoj grupi registrovane su postprandijalnom periodu. U studiji Vera N (116) iznosi se korelacija pola godine starosti komorbiditeta i poremećaja motiliteta žučne kese. U mlađih osoba se beleži manji procenat poremećaja motiliteta. Zadebljali zid pre I postprandijalno bio je u vezi sa holecistitisom, holesterolozom i cirozom jetre (116). Prosečna vrednost TF kod pacijenata sa akutnim kalkuloznim holecistitisom (26.6%) u odnosu na akalkulozni 34.65%, visiko statistički značajna razlika ($p<0.05\%$). Ultrasonografijom dobijeni rezultati koreliraju sa radionuklidnom metodom u akutnom holecistitisom. Podaci iz literature iznose manje oštećenje motiliteta u akalkuloznom holecistitisu u odnosu na kalkulozni (38, 37, 122). U grupi pacijenata sa steatozom I cirozom jetre prosečna vrednost EF je 50. 90 u odnosu na kontrolnu grupu 69.96 I na ostale grupe hepatobilijarnih oboljenja $F=4.21$, $p<0.05\%$. Di Cialula (32) iznosi da telesna težina može biti predictor hipomotiliteta žučne kese znog delovanje leptina, hiperholesterolemije I insulinske rezistencije. Hipomotilitet žučne kese u cirozi korelira sa stepenom oštećenja jetre. Više autora (Kennedy 1989, Burkit 1988) dokumentuje da je količina enterogastričnog refluksa u visokoj korelaciji sa smanjnjem motiliteta žučne kese. Enterogastrični refluks može se pojaviti u bolesnika sa holeritijazom akutnim i hroničnim holecistitisom i diskinezijom žučne kese. U našoj studiji prosečna vrednost EF pacijenata sa enterogastričnim refluksom bila je 34.65, za razliku od grupa drugih hepatobilijarnih oboljenja 34.1 ($F=15.8$, $p<0.05\%$.) Smanjena pokretljivost žučne kese u grupi sa polipima može se objasniti prisustvom *H. pylori* u 54.5% pacijenata i udruženost sa gojaznošću I masnom jetrom u 30%. Hiperglikemija smanjuje motilitet žučne kese preko hiperinsulinemije, a steatoza jetre utiče na motilitet preko medijatora inflamacije-leptin. (69, 77, 83).

Ultrasonografija predstavlja prvi izbor i široko korišćen metod za vizualizaciju hepatobilijarnog sistema, pogotovo kako je ona neinvazivna i ne izlaže pacijenta radijaciji. US ispitivanja motiliteta žučne kese je relativno jeftino i široko prihvatljivo sa odličnom

reproducibilnošću i senzitivnošću. Međutim, dijagnostička preciznost zavisi od ispitivača i može biti uslovljena različitim metodološkim principima.

Kontrakcije žučne kese se mogu meriti US ili DC, ali metode koje uključuju DC se trenutno smatraju zlatnim standardom. DC nudi prednost nad US omogućavajući simultanu vizualizaciju žučnih puteva, zajedno sa negeometrijskim merenjem kontrakcija žučne kese. Međutim, nedostatak predstavlja izlaganje radijaciji i to ide u korist US metodi, pogotovo što se ona može primeniti nekoliko puta na istom pacijentu. US takođe može predrediti aproksimativnu zapreminu žučne kese, što može biti od koristi za patofiziologiju motiliteta žučne kese. Šta više, DC ima mogućnost da kontinuirano odredi ciklusni motilitet žučne kese, i ne zavisi od pozije probe (sonde), a vrednostima se može pristupiti sa krive žučne kese u određenom vremenu bez aproksimacije. Samim tim, značajno je preciznije.

6. ZAKLJUČCI

1. Procena motiliteta žučne kese bilo sa radionuklidom ili ultrasonografskom metodom je izuzetno značajna, bez bitnih razlika, sa visokom korelacijom između dobijenih vrednosti zadatih parametara.
2. Metoda sa radionuklidima je preciznija u odnosu na ultrasonografiju, zbog mogućnosti evaluacije celog ciklusa motiliteta žučne kese, uključujući period punjenja, sa preciznim određivanjem početka i kraja pražnjenja.
3. Ultrasonografija u proceni motorne funkcije žučne kese je pouzdana u odnosu na ostale dijagnostičke metode dostupnija, neinvazivnija i ekonomski isplativija.
4. Infekcija u gastrointestinalnom traktu sa *Helicobacter pylori* dokazana biopsijom tokom gastroskopije menja motornu funkciju holeciste, dovodi do hipomotiliteta, koji je značajno

niži u odnosu na sve ostale ispitivane grupe. Eradikacija *Helicobacter pylori* infekcije dovodi do poboljšanja motorne funkcije holeciste.

5. Oboljenja žučne kese, akutni i hronični kalkulozni holecistitis, akalkulozni holecistitis, polipi žučne kese i diskinezija, dovode do hipomotiliteta, smanjuju značajno EF u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

6. Duodenogastrični refluks povezan je statistički signifikatno sa hipomotilitetom žučne kese, značajno smanjenom EF u odnosu na kontrolna grupu zdravih i na ostale grupe ispitanika sa hroničnim gastritisom, GERBOM, hijatusnom hernijom, ulkusom želuca i duodenuma.

7. Difuzne bolesti jetre, steatoza, fibroza, ciroza dovode do oštećenja motorne funkcije žučne kese i značajnog smanjenja EF.

7. LITERATURA

1. Abro AM, Haider IZ, Ahmad S. Helicobacter pylori infection in patients with calcular cholecystitis. A hospital based study. J. Ayub Med Coll Abbottabad 2011; 23(1): 30- 33
2. Acalovschi M, Blendea D, Feier C, Letia AI, Ratiu N, Dumitrascu DL, Veres A. Risk factors for symptomatic gallstones in patients with liver cirrhosis: a case-control study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1856-1860
3. Acalovschi M, Buzas C, Radu C, Grigorescu M. Hepatitis C virus infection is a risk factor for gallstone disease: a prospective hospital-based study of patients with chronic viral C hepatitis. J Viral Hepat 2009; 16: 860-866
4. Acalovschi M, Dumitrascu DL, Nicoara CD. Gallbladder contractility in liver cirrhosis: comparative study in patients with and without gallbladder stones. Dig Dis Sci 2004; 49: 17-24
5. Amaral J, Xiao ZL, Chen Q, et al. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. Gastroenterology 2001; 120:506.
6. Apostolov E, Alsoud WA, Nilson I, Kornilovska I, Usenko V, Lyzogubov V. Helicobacter pylori and other Helicobacter species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods. Scan J. Gastroenterol 2005; 40(1): 96-102.
7. Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. Am J Surg 1982; 143: 55-60
8. Arnaout AH, Abbas SH, and Shousha S. H. pylori is not identified in areas of gastric metaplasia of gall bladder. J. Pathol., 160: 333-334, 1990.
9. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. Hepatology 1995; 21: 655-660
10. Ballal M, Jyothi KN, Antony B, Arun C, Prabhut T, Shivanada PG. Bacteriological spectrum of cholecystitis and its antibiogram. Indian J. Med Microbiol 2001; 19: 212-214.

11. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology* 1987; 7:913.
12. Behar J. Physiology and Pathophysiology of the Biliary Tract: The Gallbladder and Sphincter of Oddi-A Review. *ISRN Physiology*, Vol 2013, ID 837630.
13. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1498.
14. Bingener J, Richards ML, Schwesinger WH, Sirinek KR. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: correlation of preoperative cholecystokinin cholescintigraphy results with postoperative outcome. *Surg Endosc* 2004; 18:802.
15. Bini EJ, McGready J. Prevalence of gallbladder disease among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Hepatology* 2005; 41: 1029-1036
16. Bloch RS, Allaben RD, Walt AJ. Cholecystectomy in patients with cirrhosis. A surgical challenge. *Arch Surg* 1985; 120: 669-672
17. Boccia G, Buonavolontà R, Coccorullo P, Manguso F, Fuiano L, Staiano A. Dyspeptic symptoms in children: the result of a constipation-induced cologastric brake? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:556-560.
18. Bohr UR, Kuestewr D, Meyer F. Low prevalence of *Helicobacteraceae* in gallstone disease and gallbladder carcinoma in the German population. *Clin. Microbiol. Infect* 13: 525-531, 2007.
19. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Becker C, Franke A, von Eller-Eberstein H, Kluck C, Bässmann I, Brosch M, Lammert F, Miquel JF, Nervi F, Wittig M, Roskopf D, Timm B, Höll C, Seeger M, ElSharawy A, Lu T, Egberts J, Fändrich F, Fölsch UR, Krawczak M, Schreiber S, Nürnberg P, Tepel J, Hampe J. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007; 39: 995-999
20. Buch S, Schafmayer C, Völzke H, Seeger M, Miquel JF, Sookoian SC, Egberts JH, Arlt A, Pirola CJ, Lerch MM, John U, Franke A, von Kampen O, Brosch M, Nothnagel M, Kratzer W, Boehm BO, Bröring DC, Schreiber S, Krawczak M, Hampe J. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology* 2010; 139: 1942-1951

21. Bulajic M, Maisonneuve P, Schnieder-Brachert W, Muller P, Reischl U, Stimach B, Lehn N, Lowenfels AB, Lohr M. *Helicobacter pylori* and the risk of benign and malignant biliary tract disease. *Cancer* 2002; 95: 1946-1953.
22. Buzaş C, Chira O, Mocan T, Acalovschi M. Comparative study of gallbladder motility in patients with chronic HCV hepatitis and with HCV cirrhosis. *Rom J Intern Med* 2011; 49: 37-44
23. Carr JA, Walls J, Bryan LJ, Snider DL. The treatment of gallbladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19:222.
24. Castaing D, Houssin D, Lemoine J, Bismuth H. Surgical management of gallstones in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1983; 146: 310-313
25. Chang TS, Lo SK, Shyr HY, Fang JT, Lee WC, Tai DI, Sheen IS, Lin DY, Chu CM, Liaw YF. Hepatitis C virus infection facilitates gallstone formation. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1416-1421
26. Chen DF, Hu L, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. *H.pylori* are associated with chronic cholecystitis. *World J. Gastroenterol* 2007; 13(7): 1119-1122.
27. Chen DF, Hu L, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. *Helicobacter pylori* damages human gallbladder epithelial cells in vitro. *World J. Gastroenterol* 2008; 14: 6924-8.
28. Chen DF, Hu L, Yi P, Liu WW, Fang DC, Cao H. Relationship between *Helicobacter pylori* and chronic cholecystitis. *World Chin J. Digestol* 2004; 12(8): 1840- 1843.
29. Cheng Y, Xiong XZ, Wu SJ, Lin YX, Cheng NS. Laparoscopic vs. open cholecystectomy for cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59: 1727-1734
30. Chen W, Li D, Cannon RJ, Stubbs RS. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 237-243.
31. Coelho JC, Slongo J, Dambroski Silva A, Dudeque Andriguetto L, Ramos EJ, da Costa MA, Matias JE. Prevalence of cholelithiasis in patients subjected to liver transplantation for cirrhosis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 405-408

32. Cooperberg PL, Burhenne HJ. Real-time ultrasonography. Diagnostic technique of choice in calculous gallbladder disease. *N Engl J Med* 1980; 302:1277.
33. Davion T, Tossou H, Delamarre J, Capron JP. Racial differences in gallbladder motor function. *Lancet* 1989;333:724-725.
34. de Goede B, Klitsie PJ, Hagen SM, van Kempen BJ, Spronk S, Metselaar HJ, Lange JF, Kazemier G. Meta-analysis of laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with liver cirrhosis and symptomatic cholecystolithiasis. *Br J Surg* 2013; 100: 209-216
35. Delis S, Bakoyiannis A, Madariaga J, Bramis J, Tassopoulos N, Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: the value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc* 2010; 24: 407-412
36. Devrajani BR, Shah SZA, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: A risk factor for *Helicobacter pylori* infection: A hospital based case-control study. *Int J. Diabetes Dev. Ctries* 2010; 30: 22-26.
37. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Gallbladder and gastric motility in obese newborns, pre-adolescents and adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1298-1305.
38. DiBaise JK, Oleynikov D. Does gallbladder ejection fraction predict outcome after cholecystectomy for suspected chronic acalculous gallbladder dysfunction? A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2605.
39. DiBaise JK, Richmond BK, Ziessman HA, et al. Cholecystokinin-cholescintigraphy in adults: consensus recommendations of an interdisciplinary panel. *Clin Nucl Med* 2012; 37:63.
40. Dodds WJ, Groh WJ, Darweesh RM, Lawson TL, Kishk SM, Kern MK. Sonographic measurement of gallbladder volume. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1009-1011.
41. Donald JJ, Fache JS, Buckley AR, Burhenne HJ. Gallbladder contractility: variation in normal subjects. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:753-756.
42. DuCoin C, Faber R, Ilagan M, et al. Normokinetic biliary dyskinesia: a novel diagnosis. *Surg Endosc* 2012; 26:3088.

43. Farinato F, Cardin R, Russo VM, Busatto G, Franco M, Rugge M. H. pylori Cag A status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer? *Helicobacter* 2003; 8: 227-234.
44. Farshad S, Alborzi A, Malek Hosseini SA, et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in Iranian patients with gallstones. *Epidemiol Infect* 2004;132:1185-1189
45. Festi D, Reggiani ML, Attili AF, Loria P, Pazzi P, Scaioli E, Capodicasa S, Romano F, Roda E, Colecchia A. Natural history of gallstone disease: Expectant management or active treatment? Results from a population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 719-724
46. Figura N, Cetta F, Angelico M, Montalto G, Getta D, Pacenti L. Most *Helicobacter pylori* infected patients have specific antibodies and some also have H. pylori antigen and genomic material in bile: is it a risk factor for gallstone formation? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 854-62.
47. Fink-Bennett D, DeRidder P, Kolozsi WZ, et al. Cholecystokinin cholescintigraphy: detection of abnormal gallbladder motor function in patients with chronic acalculous gallbladder disease. *J Nucl Med* 1991; 32:1695.
48. Francis G, Baillie J. Gallbladder dyskinesia: fact or fiction? *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:188.
49. Freudenberg F, Broderick AL, Yu BB, Leonard MR, Glickman JN, Carey MC. Pathophysiological basis of liver disease in cystic fibrosis employing a DeltaF508 mouse model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1411-G1420 [PMID: 18436622 DOI: 10.1152/ajpgi.00181.2007]
50. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis* 1966; 19: 273-292
51. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-655
52. Ghzal A, Elsabbagh N, El-Riwini M. Presence of *Helicobacter* Spp. DNA in the gallbladder of Egyptian patients with gallstone diseases. *EMHJ*. 17(12): 925-29.

53. Goodman KJ, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology* 2001; 12: 266-271.
54. Grodstein F, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 207-214
55. Grünhage F, Acalovschi M, Tirziu S, Walier M, Wienker TF, Ciocan A, Mosteanu O, Sauerbruch T, Lammert F. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatology* 2007; 46: 793-801
56. Günay A, Gürbüz AK, Narin Y, Ozel AM, Yazgan Y. Gallbladder and gastric motility in patients with idiopathic slow-transit constipation. *South Med J* 2004;97:124-128.
57. Gurusamy KS, Samraj K. Cholecystectomy versus no cholecystectomy in patients with silent gallstones. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD006230
58. Hansel SL, DiBaise JK. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39:369.
59. Hansel SL, DiBaise JK. Gallbladder dyskinesia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2008; 11:78.
60. Hemingway D, Neilly JB, Finlay IG. Biliary dyskinesia in idiopathic slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1303- 1307.
61. Himeno S, Tarui S, Kanayama S, Kuroshima T, Shinomura Y, Hayashi C, Tateishi K, Imagawa K, Hashimura E, Hamaoka T. Plasma cholecystokinin responses after ingestion of liquid meal and intraduodenal infusion of fat, amino acids, or hydrochloric acid in man: analysis with region specific radioimmunoassay. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 703-707
62. Hirschfield GM, Chapman RW, Karlsen TH, Lammert F, Lazaridis KN, Mason AL. The genetics of complex cholestatic disorders. *Gastroenterology* 2013; 144: 1357-1374

63. Hopman WP, Jansen JB, Rosenbusch G, Lamers CB. Gall bladder contraction induced by cholecystokinin: bolus injection or infusion? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:375.
64. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis- a review. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(1): 15-22.
65. Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Shimada K, Hashimoto M, Sanjyo K, Idezuki Y. Management of gallstones in cirrhotic patients. *Surg Today* 1993; 23: 36-39
66. Jafri D, Singhal S, Malik A, Khan A. Helicobacter pylori in gallbladder disease. *Biomedical Research* 2010; 21(4): 437- 440.
67. Jiano JZ, Nie QH, Zhao CL, Wu YS, Wen SX, Wu Q. Clinical relationship between Helicobacter pylori infection and chronic hepatopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003; 11: 851-853.
68. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Chen SD. Evidence of impaired gallbladder function in patients with liver cirrhosis by quantitative radionuclide cholescintigraphy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1301-1304
69. Koller T, Kollerova J, Hlavaty T, Huorka M, Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 197-203
70. Kraag N, Thijs C, Knipschild P. Dyspepsia--how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:411.
71. Krawczyk M, Wang DQ, Portincasa P, Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis* 2011; 31: 157-172
72. Lacy AM, Balaguer C, Andrade E, García-Valdecasas JC, Grande L, Fuster J, Bosch J, Visa J. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. Indication or contradiction? *Surg Endosc* 1995; 9: 407-408
73. Lai SW, Ng KC. Risk factors for gallstone disease in a hospital-based study. *South Med J* 2002; 95: 1419-1423
74. Laurence JM, Tran PD, Richardson AJ, Pleass HC, Lam VW. Laparoscopic or open cholecystectomy in cirrhosis: a systematic review of outcomes and meta-analysis of

- randomized trials. *H. PYLORIB* (Oxford) 2012; 14: 153-161
75. Lee SP, Nicholls JF. Nature and composition of biliary sludge. *Gastroenterology* 1986; 90:677.
 76. Lewis FW, Adair O, Hossack KF, Everson GT, White JC, Rector WG. Plasma glucagon concentration in cirrhosis is related to liver function but not to portal-systemic shunting, systemic vascular resistance, or urinary sodium excretion. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 67-75
 77. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, Rudilosso A, D'Amico R, Bertolotti M, Carulli N. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1176-1184
 78. Luiking YC, Peeters TL, Stolk MFJ, et al. Motilin induces gallbladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut* 1998; 42: 830±5.
 79. LUND J. Surgical indications in cholelithiasis: prophylactic cholelithiasis: prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long-term follow up on 526 nonoperated cases. *Ann Surg* 1960; 151:153.
 80. Mahid SS, Jafri NS, Brangers BC, et al. Meta-analysis of cholecystectomy in symptomatic patients with positive hepatobiliary iminodiacetic acid scan results without gallstones. *Arch Surg* 2009; 144:180.
 81. Manoj P. *Helicobacter* species are associated with possible increase in risk of biliary lithiasis and benign biliary diseases. *World J. Surg Oncol* 2007; 5: 94-96.
 82. Marschall HU, Krawczyk M, Grünhage F, Katsika D, Einarsson C, Lammert F. Gallstone disease in Swedish twins is associated with the Gilbert variant of UGT1A1. *Liver Int* 2013; 33: 904-908
 83. Maurer KJ, Carey MC, Fox JG. Role of infection, inflammation, and the immune system in cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology* 2009; 136: 425-40.
 84. Mendez SN, Pichardo R, Gonzalez J, Sanchez H, Moreno M, Barquera E. Lack of association between *Helicobacter* species colonization and gallstone disease. *J. Clin Gastroenterol* 2001; 32: 138-141.
 85. Monstein HJ, Jonsson Y, Zdolsek J, Svanvik J. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones. *Scand j. Gastroenterol* 2002; 37: 112-119.

86. Morris-Stiff G, Falk G, Kraynak L, Rosenblatt S. The cholecystokin provocation HIDA test: recreation of symptoms is superior to ejection fraction in predicting medium-term outcomes. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:345.
87. MyungSJ, KimMH, ShimKN, KimYS, KimHJ. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human biliary tree and its association with hepolithiasis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1405- 1412.
88. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, Sonnenberg GE, Swartz-Basile D, Kissebah AH, Pitt HA. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg* 2002; 235: 842-849
89. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadstrom T. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:1072-1076.
90. Paloheimo LI, Clemmesen O, Dalhoff K, Rehfeld JF. Plasma cholecystokinin and its precursors in hepatic cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 299-305
91. Park JH, Kim TN, Lee SH. The prevalence and risk factors of gallstones in Korean patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 461-465
92. Penning C, Gielkens HA, Delemarre JB, et al. Gall bladder emptying in severe idiopathic constipation. *Gut* 1999; 45:264.
93. Petrovic M, Radoman I, Artiko V, Stojkovic M, Stojkovic M, Durutovic D, Zuvela M, Matic S, Antic A, Palibrk I, Milovanovic A, Milovanovic J, Galun D, Radovanovic N, Bobic-Radovanovic A, Sobic D, Obradovic V. Gallbladder motility disorders estimated by non-invasive methods. *Hepatogastroenterology*. 2012 Jan-Feb;59(113):13-6. doi: 10.5754/hge11286.
94. Pomeranz IS, Shaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology* 1985; 88: 787±91.
95. Pradhan SB, Dali S. Relation between gallbladder neoplasm and *Helicobacter hepaticus* infection. *Kathmandu Univ. Med J (KUM)* 2004; 2: 331-335.

96. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Am J Epidemiol* 1984; 119:796.
97. Puggioni A, Wong LL. A metaanalysis of laparoscopic cholecystectomy in patients with cirrhosis. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 921-926
98. Quillin RC, Burns JM, Pineda JA, Hanseman D, Rudich SM, Edwards MJ, Tevar AD. Laparoscopic cholecystectomy in the cirrhotic patient: predictors of outcome. *Surgery* 2013; 153: 634-640
99. Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen FB, Pérez-Morales AG, Martinez S, Cid-Juarez S. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified? *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 2097-2102; discussion 2102
100. Randi G, Franceschi S, Vecchina C. Gallbladder cancer worldwide geographical distribution and risk factors. *Int J. Cancer* 2006; 118: 1591-1602.
101. Rastogi A, Slivka A, Moser AJ, Wald A. Controversies concerning pathophysiology and management of acalculous biliary-type abdominal pain. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1391.
102. Rigas B, Torosis J, McDougall CJ, et al. The circadian rhythm of biliary colic. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:409.
103. Sakamoto T, Fujimura M, Newman J, Zhu XG, Greeley GH, Thompson JC. Comparison of hepatic elimination of different forms of cholecystokinin in dogs. Bioassay and radioimmunoassay comparisons of cholecystokinin-8-sulfate and -33-sulfate. *J Clin Invest* 1985; 75: 280-285
104. Sanna S, Busonero F, Maschio A, McArdle PF, Usala G, Dei M, Lai S, Mulas A, Piras MG, Perseu L, Masala M, Marongiu M, Crisponi L, Naitza S, Galanello R, Abecasis GR, Shuldiner AR, Schlessinger D, Cao A, Uda M. Common variants in the *SLCO1B3* locus are associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 2711-2718
105. Sarva RP, Shreiner DP, Van Thiel D, Yingvorapant N. Gallbladder function: methods for measuring filling and emptying. *J Nucl Med* 1985; 26:140.

106. Schwesinger WH, Kurtin WE, Levine BA, Page CP. Cirrhosis and alcoholism as pathogenetic factors in pigment gallstone formation. *Ann Surg* 1985; 201: 319-322
107. Scragg RK, McMichael AJ, Baghurst PA. Diet, alcohol, and relative weight in gallstone disease: a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1113-1119
108. Silva CP, Pereira-lima JC, Oliveira AG, Guerra JB, Marques DL, Sarmanho L. Association of the presence of *Helicobacter* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis. *J. Clin Microbiol* 2003; 41: 5615-8.
109. Sleeman D, Namias N, Levi D, Ward FC, Vozenilek J, Silva R, Levi JU, Reddy R, Ginzburg E, Livingstone A. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 400-403
110. Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Cottone C, Almasio PL. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *J Viral Hepat* 2007; 14: 618-623
111. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part I. Prevalence data in men. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology* 1988; 8:904.
112. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 171-175
113. Trotman BW, Soloway RD. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: clinical and epidemiological aspects. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 735-740
114. van Erpecum KJ, vanBerge-Henegouwen GP, Stolk MFJ, et al. Fasting gallbladder volume, postprandial emptying and cholecystokinin release in gallstone patients and normal subjects. *J Hepatol* 1992; 14: 194±202
115. Vassiliou MC, Laycock WS. Biliary dyskinesia. *Surg Clin North Am* 2008; 88:1253.
116. Veras Neto MC, Yamada RM, da Costa Pinto EA. Gallbladder motility in children with chronic constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:414-418.
117. Vitek L, Carey MC. Enterohepatic cycling of bilirubin as a cause of 'black' pigment gallstones in adult life. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 799-810

118. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 85-91 [PMID: 23451000 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0085]
119. World Gastroenterology Organization “world gastroenterology organization global guidelines: *Helicobacter pylori* in developing countries”. *Journal of Digestive Diseases*, Vol.12, pp 319-326, 2011.
120. Yerdel MA, Tsuge H, Mimura H, Sakagami K, Mori M, Orita K. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: expanding indications. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3: 180-183
121. Ziessman HA. Cholecystokinin cholescintigraphy: victim of its own success? *J Nucl Med* 1999; 40:2038.
122. Ziessman HA. Functional hepatobiliary disease: chronic acalculous gallbladder and chronic acalculous biliary disease. *Semin Nucl Med* 2006; 36:119.

BIOGRAFIJA

Dr Irena Radoman rođena je 1972. godine u Podgorici. Osnovnu školu i Gimnaziju završila je u Podgorici. Na Medicinski fakultet u Beogradu upisala se školske 1990-91. godine, a diplomirala 1997. god. Specijalizaciju iz interne medicina upisala je školske 2001-2002 i specijalistički ispit položila 11.07.2006. na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Postdiplomsk studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisla je 1997-1998, a 18.05.2006. odbranila magistarsku tezu pod nazivom *Udruženost malignih tumora želuca i Helicobacter Pylori infekcija*. Subspecijalističke studije iz oblasti gastroenterohepatologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je 2006/2007, a 19.03.2008. odbranila rad iz uže specijalizacije pod naslovom *Povezanost Helicobacter pylori infekcije sa karcinomom i MALT limfomom želuca*. Završila je kurs abdominalne ultrasonografije kod Prof.dr Nade Kovačević u KCS u Beogradu 2005. god. Od 1997. do 2001. zaposlena je u Domu zdravlja u JZU u Podgorici, a od 2001. stalno zaposlena u Kliničkom Centru Crne Gore na internoj klinici-odeljenje gastroenterohepatologije.

Autor je i koautor više objavljenih naučnih radova iz oblasti gastroenterohepatologije. Govori engleski jezik. Udata je i majka je dvoje dece.

Spisak skraćenica

KCS-Klinički centar Srbije

GEH-Gastroeneterohepatologija

PP-Pankreasni polipeptid

CCK-Holecistokinin

VIP-Vazointestinalni polipeptid

CRP-C reaktivni protein

EUS-Endoskopska ultrasonografija

ERCP- Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

US-ultrasonografija

HBS-Hepobilijarna scintigrafija

H.pylori-Helicobacter pylori

EF-ejekciona frakcija

KG-kontrolna grupa

EFUS-ejakciona frakcija ultrasonografijom

ERUS-brzina pražnjenja ultrasonografijom

EP-ejekcioni period

EFDC-ejekciona frakcija dinamičkom holescintigrafijom

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a

Irena Radoman

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

"Značaj ispitivanja motorne funkcije žučne kesice radionuklidnom i ultrasonografskom metodom u bolesnika sa oboljenjima hepatobilijarnog sistema"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, __06.06.2016.____



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora

Irena Radoman _____

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada "Značaj ispitivanja motorne funkcije žučne kesice radionuklidnom i
ultrasonografskom metodom u bolesnika sa oboljenjima hepatobilijarnog
sistema" _____

Mentor Prof. dr Mirjana

Stojković _____

Potpisani _____

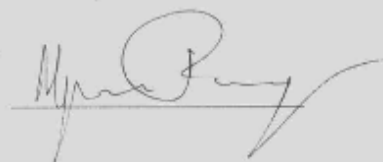
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, ____06.06.2016____



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Značaj ispitivanja motorne funkcije žučne kesice radionuklidnom i ultrasonografskom metodom u bolesnika sa oboljenjima hepatobilijarnog sistema“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- ☒ 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerađe
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, ____06.06.2016.____

