

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij Medicine

Nikolina Vorkapić

**PATOLOGIJA ŽUČNOG MJEHURA U
KOLECISTEKTOMIRANIH
PACIJENATA U KLINIČKOM
BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK U
PERIODU OD 2006. DO 2015.**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij Medicine

Nikolina Vorkapić

**PATOLOGIJA ŽUČNOG MJEHURA U
KOLECISTEKTOMIRANIH
PACIJENATA U KLINIČKOM
BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK U
PERIODU OD 2006. DO 2015.**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu, Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc.dr.sc. Ksenija Marjanović, dr. med., specijalist patološke anatomije.

Rad ima 26 listova i 17 tablica.

Zahvale:

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Kseniji Marjanović na stručnom vodstvu i savjetima tijekom pisanja ovog rada. Također, veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na razumijevanju, strpljenju i potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Bolesti žučnog mjehura	1
1.1.1. Kolelitijaza.....	1
1.1.2. Akutni kolecistitis	2
1.1.3. Kronični kolecistitis	2
1.1.4. Benigni tumori.....	3
1.1.5. Primarni maligni tumori	3
1.1.6. Sekundarni maligni tumori	4
2. CILJEVI	5
3. ISPITANICI I METODE	6
3.1. Ustroj studije	6
3.2. Ispitanici.....	6
3.3. Metode.....	6
3.4. Statističke metode	6
4. REZULTATI	7
5. RASPRAVA	18
6. ZAKLJUČAK	20
7. SAŽETAK	21
8. SUMMARY	22
9. LITERATURA	23
10. ŽIVOTOPIS	26

1. UVOD

Glavna uloga žučnog mjehura u ljudskom organizmu je pohrana i koncentracija žuči, koju proizvodi jetra. Nakon obroka kontrakcijom žučnog mjehura žuč dospijeva u lumen tankog crijeva kroz ekstrahepatične žučne vodove (1). Jetra dnevno proizvodi 1 l žuči koja se sastoji od 3 % krute tvari dok je sve ostalo voda. Dvije trećine krute tvari sačinjavaju soli žučne kiseline, jednu petinu fosfolipidi dok ostatak čine kolesterol (manje od 5 %), bilirubin (0,3 %) i bjelančevine (4,5 %) (2).

Žučni mjehur (žučnjak, vesica felleae, vesica biliaris) vrećasti je organ koji može zapremiti otprilike 50 ml tekućine. Nije neophodan za život te nakon kolecistektomije pacijenti ne pate od malapsorpcije masti (3). Žučni mjehur je smješten u udubini, fossa vesicae biliaris, na inferiornoj površini desnog jetrenog režnja, gdje je njegovo tijelo priraslo uz jetru. S inferiorne strane prekriven je peritoneumom (4).

1.1. Bolesti žučnog mjehura

1.1.1. Kolelitijaza

Najčešća bolest žučnog sustava je stvaranje žučnih kamenaca, što zovemo kolelitijazom. Kolelitijazu u žučnom mjehuru zovemo kolecistolitijazom. Učestalost žučnih kamenaca u općoj odrasloj populaciji razvijenih zemalja iznosi između 10 % i 20 % (5, 6, 7). Istraživanje o pojavnosti i etničkoj strukturi bolesti žučnog mjehura navodi prevalenciju žučnih kamenaca u bijelih Amerikanaca od 16,6 % za žene i 8,6 % za muškarce (8). Podjelu kamenaca vršimo prema sastavu te ih dijelimo u dvije glavne skupine: kolesterolske i pigmentne. U zemljama zapadnog svijeta uglavnom nailazimo na kolesterolske žučne kamence dok su pigmentni kamenci češći u zemljama u razvoju i njihov nastanak se povezuje s bakterijskim infekcijama i parazitarnim infestacijama (7, 9). Nastanak kolesterolskih kamenaca se objašnjava pojavom prezasićene žuči kolesterolom. To dovodi do hipomotiliteta žučnjaka, nukleacije kolesterola u solidne kristale i hipersekrecije sluzi koja zarobi kristale. Sve to dovodi do agregacije u kamence. Udio kolesterola u kolesterolskim kamencima iznosi od 50 % na više, a ponekad se mogu pronaći i stopostotni kolesterolski kamenci (2, 9). Kamenci mogu biti višestruki, što je najčešće i slučaj, a reda su veličine do nekoliko centimetara u promjeru. Postoje i solitarni kamenci koji mogu svojom veličinom ispunjavati fundus žučnjaka (2, 5). Pigmentni kamenci sastavljeni su od netopivih kalcijevih soli i nekonjugiranog bilirubina. Njihov nastanak povezuje se s poremećajima koji uzrokuju povišenje nekonjugiranog bilirubina, kao što su

hemolitički sindromi, ciroza jetre i infekcije bilijarnog stabla (5). Uvriježena je podjela pigmentnih kamenaca na crne, koji nastaju u sterilnoj žuči žučnog mjehura, i smeđe, koji nastaju u inficiranim žučnim vodovima. Crni su kamenci multipli, drobljivi, promjera manjeg od 1 cm dok su smeđi mekani i građeni od koncentričnih lamela (9). Mnogim studijama potvrđeno je postojanje genetske podložnosti razvoju žučnih kamenaca (5, 10). Dob je još jedan od rizičnih čimbenika, a rizik se znatno povećava nakon 40 godina starosti (7). Ženski spol nosi dvostruko veći rizik za razvoj žučnih kamenaca (10, 11). Glavni simptom kolelitijaze su bilijarne kolike, koje nastaju kao posljedica opstrukcije u području žučnih vodova ili žučnog mjehura (12, 13). Najčešća komplikacija kolelitijaze je kolecistitis. Ostale komplikacije uključuju upalu žučnih vodova (kolangitis), opstruktivnu kolestazu i pankreatitis, intestinalnu opstrukciju, nastanak empijema, stvaranje fistula te perforaciju (6).

1.1.2. Akutni kolecistitis

Kolecistitis je naziv za upalu žučnog mjehura. Dijelimo ga na akutni i kronični. Akutni kolecistitis u 90 % slučajeva nastaje posljedično opstrukciji žučnim kamencem. To je akutni kalkulozni kolecistitis i vodeća je indikacija za hitnu kolecistektomiju (3, 14). Najčešće se prezentira kod žena u dobi između 50 i 70 godina (3, 5, 15). Glavni klinički simptom je bol koja se prezentira u gornjem desnom kvadrantu. Bolna palpacija žučnog mjehura prilikom inspirija pozitivan je Murphyjev znak i olakšava dijagnosticanje kolecistitisa i kolelitijaze (2, 13, 14). Akutnu upalu žučnog mjehura karakteriziraju otvrdnuće, edem i hiperemija stijenke. Žučni mjehur je uvećan i ispunjen zamućenom žuči koja sadržava fibrin, gnoj i krv. Vrlo često vrat žučnog mjehura opstruiran je kamencem. Histološki nalaz uzoraka gdje je bolest još u ranom stadiju označava akutna upalna reakcija s edemom, vaskularnom kongestijom, infiltracijom neutrofilima i nekrozom sluznice. Kasnije u tijeku bolesti, vidljivi su transmuralna upala, sekundarni akutni vaskulitis i transmuralna nekroza (5). Pojam empijem označava žučni mjehur potpuno ispunjen gnojnim sadržajem. Nalaz crno-zelene nekrotične stijenke uz područja manjih i većih perforacija nazivamo gangrenozni kolecistitis (1, 6). U 5 – 14 % svih slučajeva kolecistitisa nailazimo na akalkulozni kolecistitis koji nastaje kao rezultat ishemije (14). Često je povezan sa stanjima poput nekih drugih operativnih zahvata, sepse, mehaničke ventilacije, uporabom narkotika ili antibiotika (15).

1.1.3. Kronični kolecistitis

U većini slučajeva kroničnog kolecistitisa, pacijenti imaju i kolelitijazu, ali ne postoji dokazana direktna uzročno-posljedična veza (12, 16, 17). Klinička slika kroničnog

kolecistitisa podudarna je akutnom, s time da su simptomi kroničnog kolecistitisa u pravilu blaži. Epigastrična bol i bol u desnom gornjem kvadrantu praćena mučninom i povraćanjem karakteristični su simptomi (5). Izgled žučnog mjehura vrlo je varijabilan. Morfološki se vidi zadebljana stijenka žučnog mjehura i očuvana sluznica. Histološki nailazimo na različite stupnjeve upale. Kod blaže upale sluznica je prošarana limfocitima, plazma stanicama i makrofagima, a kod težih slučajeva izražena je subepitelna i subserozna fibroza te infiltracija mononuklearima (4). Ako je fibroza zahvatila čitav žučni mjehur i praćena je difuznom distrofičnom kalcifikacijom dolazi do stanja koje nazivamo porculanski žučni mjehur (1, 2, 3). Izraz kronični aktivni kolecistitis upotrebljava se kada se na mjestu kronične upale pronade i značajan broj neutrofila. Rokitansky-Aschoff sinusi uobičajeno se nalaze u slučajevima kroničnog opstruktivnog kolecistitisa. To su patološka nepravilna udubljena površina sluznice pokrivena pravilnim epitelom, koje se mogu protezati sve do subseroze (5).

1.1.4. Benigni tumori

Tumori koje pronalazimo u žučnjaku mogu biti benigni i maligni. Benigni tumori epitela su adenomi, cistadenomi i papilomatoza. Intramuralni benigni tumori žučnjaka su najčešće lejomomi, fibromi, lipomi i hemangiomi (17). Adenomioatoza žučnjaka pojam je koji se veže s pojavom hiperplazije mišićnog sloja. Od benignih tumora, najznačajniji su adenomi, koje morfološki dijelimo na tubularne, papilarne i tubulopapilarne. Adenomi žučnjaka su uglavnom bez kliničkih simptoma i pojavljuju se pretežno kod žena (4, 17, 18).

1.1.5. Primarni maligni tumori

Najčešći maligni tumor žučnog mjehura je adenokarcinom. On je ujedno i četvrti najčešći karcinom među svim karcinomima gastrointestinalnog sustava (18, 19). Adenokarcinomi žučnog mjehura, ekstrahepatičnih i intrahepatičkih žučnih vodova dijele morfološke, imunofenotipske i biološke karakteristike s duktalnim adenokarcinomom gušterače. Adenokarcinom žučnog mjehura pojavljuje se tri puta učestalije kod žena (10, 17). U preko 80 % pacijenata sa adenokarcinomom žučnog mjehura pronađeni su žučni kamenci (8, 20). Rizična dobna skupina su stariji pacijenti, s prosjekom godina od 65 (4, 17). Porculanski žučni mjehur je potvrđeno rizično stanje za razvoj adenokarcinoma, gdje je učestalost adenokarcinoma 10 % (19). Adenokarcinom najčešće se klinički prezentira kao bol u gornjem abdomenu uz povišenu razinu alkalne fosfataze u serumu. Najčešća lokacija adenokarcinoma žučnog mjehura je u fudusu gdje je smješteno čak 60 % , dok se u tijelu žučnjaka pronalazi 30 %, a u vratu žučnjaka tek 10 % adenokarcinoma (18). Makroskopski većinom susrećemo

infiltrativni karcinom koji dovodi do zadebljanja čitave stijenke žučnog mjehura. Najčešće je to sivo-bijela masa koja može uzrokovati rastezanje i opstrukciju žučnog mjehura (18). Histopatološki nalaz karcinoma žučnog mjehura najčešće upućuje na dobro do srednje diferencirani adenokarcinom. Klinički simptomi pojavljuju se kasno i vrlo su nespecifični, nalikuju na kronični kolecistitis. U pravilu se, zbog nespecifičnih kliničkih simptoma, tumor otkrije prekasno, kad je inoperabilan. Petogodišnje preživljenje je oko 5 – 10 % (6, 19, 20). Adenokarcinom žučnog mjehura najčešće metastazira u regionalne limfne čvorove i jetru (18, 19, 21). Povremeno su zabilježeni slučajevi metastaziranja adenokarcinoma u pluća ili mozak (21).

1.1.6. Sekundarni maligni tumori

Sekundarni maligni tumori (metastaze) u žučnom mjehuru vrlo su rijetki i mogu biti različitog porijekla. Najčešće su to maligni melanomi, karcinom bubrega, dojke, pluća ili tumori gastrointestinalnog trakta (22, 23).

2. CILJ

Ciljevi ovog istraživanja su:

- prikazati patološke promjene žučnog mjehura u periodu od 2006. do 2015. u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek
- ispitati povezanost patohistoloških dijagnoza u patologiji žučnog mjehura sa spolom kolecistektomiranih pacijenata
- ispitati povezanost patohistoloških dijagnoza u patologiji žučnog mjehura sa kolelitijazom

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje (24, 25).

3.2. Ispitanici

Na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC Osijek rutinski se makroskopski i histološki pregledavaju uzorci žučnog mjehura svih kolecistektomiranih bolesnika. U radu se koristila postojeća medicinska dokumentacija (arhiva) Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu svih kolecistektomiranih. Svi ispitanici će se voditi pod šifrom broja biopsije. Obrada materijala neće utjecati na dijagnozu i liječenje bolesnika čiji će se materijal koristiti u studiji.

3.3. Metode

U razdoblju od 2006. do 2015. g. na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu analizirani su uzorci tkiva žučnog mjehura kolecistektomiranih bolesnika operiranih u KBC-u Osijek. Uzorci tkiva žučnog mjehura analizirani su morfološki, te histološki pregledani na postojećim arhivskim histološkim staklima pomoću mikroskopa marke Olympus®, model CX40, bojanim standardnim hemalaun-eozin bojanjem. Prikupljeni su podatci (dob, spol, dijagnoza) iz postojeće medicinske dokumentacije (arhiva) Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku kolecistektomiranih bolesnika operiranih u KBC-u Osijek, u periodu od 2006. do 2015. godine.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlike dviju numeričkih varijabli u slučaju odstupanja od normalne raspodjele testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Razlike triju i više varijabli u slučaju odstupanja od normalne raspodjele testirane su Kruskal-Wallisovim testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha}=0,05$. Za statističku analizu koristio se statistički program MedCalc Statistical Software version 14.12.0 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014) (24, 25).

4. REZULTATI

U desetogodišnjem razdoblju između 2006. i 2015. g. na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek patohistološki je pregledano 4227 kirurški odstranjenih žučnih mjehura. Od toga je bilo 2664 žena (63,02 %) i 1563 muškaraca (36,98 %) (Tablica 1). Dob pacijenata kretala se od 5 do 95 godina. Prosječna dob pacijenata bila je 59 godina.

Tablica 1. Osobitosti kolecistektomiranih pacijenata (N = 4227).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	1563 (37) : 2664 (63)
Dob (godine)	59 (48 - 68)*
Broj pacijenata po godini [n (%)]	
2006	306 (7,2)
2007	359 (8,5)
2008	429 (10,1)
2009	420 (9,9)
2010	442 (10,5)
2011	419 (9,9)
2012	460 (10,9)
2013	428 (10,1)
2014	499 (11,8)
2015	465 (11)

* medijan (interkvartilni raspon)

Patologija žučnog mjehura uključivala je akutnu upalu i kroničnu upalu, maligne tumore žučnog mjehura, benigne tumore žučnog mjehura te metastatske tumore u žučnom mjehuru (Tablica 2). Svih 55 slučajeva malignog tumora potvrđeni su kao adenokarcinomi žučnog mjehura. Benignih tumora bilo je ukupno 13 (0,3 %). Svi pacijenti s benignim tumorima bile su žene. U svakoj godini istraživanja ispitani su dob, spol i prisutnost kolelitijaze.

Tablica 2. Osobitosti patologije žučnog mjehura u kolecistektomiranih pacijenata u razdoblju od 2006. do 2015. godine (N = 4227).

Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	643 (15,2)
Kronična upala	3514 (83,1)
Primarni maligni tumor	55 (1,3)
Benigni tumor	13 (0,3)
Polip	9/13
Adenom	3/13
Lipom	1/13
Sekundarni maligni tumor	2 (0,05)
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	3709 (87,7)
Ne	518 (12,3)

U 2006. godini bilo je najmanje zabilježenih bioptičkih uzoraka, njih 306. Te godine zabilježeno je najmanje muškaraca, 101 (33 %) u odnosu na žene, 205 (67 %). U 2006. arhivirano je 60 akutnih upala (19,6 %), a 239 kroničnih upala (78,1 %). Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 259 (84,6 %) uzoraka (Tablica 3).

U 2007. godini zabilježeno je 57 akutnih upala (15,9 %), a 296 kroničnih upala (82,5 %). Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 315 (87,7 %) uzoraka (Tablica 4).

U 2008. godini zabilježeno je 58 akutnih upala (19,6 %), a 364 kroničnih upala (84,8 %). Primarni maligni tumor pojavio se u 6 (1,4 %) slučajeva. Prisutnost sekundarnih malignih tumora u žučnom mjehuru utvrđena je u 1 slučaju (0,2 %). Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 380 (88,6 %) uzoraka (Tablica 5).

Tablica 3. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2006. godini (N = 306)

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	101 (33) : 205 (67)
Dob (godine)	61 (51 - 69)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	60 (19,6)
Kronična upala	239 (78,1)
Primarni maligni tumor	6 (2)
Benigni tumor	1 (0,3)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	259 (84,6)
Ne	47 (15,4)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 4. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2007. godini (N = 359).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	124 (34,5) : 235 (65,5)
Dob (godine)	59 (50 - 69)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	57 (15,9)
Kronična upala	296 (82,5)
Primarni maligni tumor	6 (1,7)
Benigni tumor	0
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	315 (87,7)
Ne	44 (12,3)

* medijan (interkvartilni raspon)

U 2009. zabilježeno je 63 akutne upale (15 %), a 354 kronične upale (84,3 %). Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 367 (87,4 %) uzoraka (Tablica 6).

U 2010. zabilježeno je 56 akutnih upala (12,7 %) i 381 kronična upala (86,2 %). Benigni tumor pojavio se u 3 slučaja (0,7 %). Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 390 (88,2 %) uzoraka (Tablica 7).

Broj uzoraka 2011. godine bio je 419, a od toga je bilo 366 kroničnih upala 366 (87,4 %). Primarni maligni tumor pojavio se u 6 (1,4 %) slučajeva. Benigni tumor pojavio se u 2 (0,5 %) slučaja (Tablica 8).

U 2012. godini zabilježeno je 88 akutnih upala (19,1 %) i 367 kroničnih upala (79,8 %). Primarni maligni tumor pojavio se u 4 slučaja (1,4 %). Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 398 (86,5 %) uzoraka (Tablica 9).

Tablica 5. Demografske osobitostiolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2008. godini (N = 429).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	158 (36,8) : 271 (63,2)
Dob (godine)	59 (48 - 68)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	58 (13,5)
Kronična upala	364 (84,8)
Primarni maligni tumor	6 (1,4)
Benigni tumor	0
Sekundarni maligni tumor	1 (0,2)
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	380 (88,6)
Ne	49 (11,4)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 6. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2009. godini (N = 420).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	143 (34) : 277 (66)
Dob (godine)	58 (48 - 69)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	63 (15)
Kronična upala	354 (84,3)
Primarni maligni tumor	2 (0,5)
Benigni tumor	1 (0,2)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	367 (87,4)
Ne	53 (12,6)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 7. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2010. godini (N = 442).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	168 (38) : 274 (62)
Dob (godine)	58 (48 - 69)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	56 (12,7)
Kronična upala	381 (86,2)
Primarni maligni tumor	1 (0,2)
Benigni tumor	3 (0,7)
Sekundarni maligni tumor	1 (0,2)
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	390 (88,2)
Ne	52 (11,8)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 8. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2011. godini (N = 419).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	158 (37,7) : 261 (62,3)
Dob (godine)	59 (46 - 68)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	45 (10,7)
Kronična upala	366 (87,4)
Primarni maligni tumor	6 (1,4)
Benigni tumor	2 (0,5)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	379 (90,5)
Ne	40 (9,5)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 9. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2012. godini (N = 460).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	173 (37,6) : 287 (62,4)
Dob (godine)	59 (50 - 69)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	88 (19,1)
Kronična upala	367 (79,8)
Primarni maligni tumor	4 (0,9)
Benigni tumor	1 (0,2)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	398 (86,5)
Ne	62 (13,5)

* medijan (interkvartilni raspon)

U 2013. godini zabilježene su 73 akutne upale (17,1 %), a 347 kroničnih upala (81,1 %). Maligni tumor pojavio se u 7 (1,6 %) slučajeva. Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 375 (87,6 %) uzoraka (Tablica 10).

U 2014. godini zabilježeno je najviše uzoraka, njih 499. Te godine zabilježeno je i najviše malignih tumora 10 (2 %). Pronađena su 3 (0,6 %) benigna tumora. Akutnih upala bilo je 92 (18,4 %), a kroničnih upala 394 (79 %) (Tablica 11).

U 2015. godini zabilježena je 51 akutna upala (11 %). Pronađeno je 406 kroničnih upala (87,3 %). Primarni maligni tumor pojavio se u 7 (1,5 %) slučajeva. Prisutnost kolelitijaze utvrđena je u 407 (87,5 %) uzoraka (Tablica 12).

Tablica 10. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2013. godini (N = 428).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	180 (42,1) : 248 (57,9)
Dob (godine)	59 (49 - 69)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	73 (17,1)
Kronična upala	347 (81,1)
Primarni maligni tumor	7 (1,6)
Benigni tumor	1 (0,2)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	375 (87,6)
Ne	53 (12,4)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 11. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2014. godini (N = 499).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	189 (37,9) : 310 (62,1)
Dob (godine)	58 (49 - 67)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	92 (18,4)
Kronična upala	394 (79)
Primarni maligni tumor	10 (2)
Benigni tumor	3 (0,6)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	439 (88)
Ne	60 (12)

* medijan (interkvartilni raspon)

Tablica 12. Demografske osobitosti kolecistektomiranih pacijenta i osobitosti patologije žučnog mjehura u 2015. godini (N = 465).

Osobitost	Vrijednost
Spol [n (%)], M : Ž	169 (36,3) : 296 (63,7)
Dob (godine)	57 (45 - 67)*
Patologija žučnog mjehura [n (%)]	
Akutna upala	51 (11)
Kronična upala	406 (87,3)
Primarni maligni tumor	7 (1,5)
Benigni tumor	1 (0,2)
Sekundarni maligni tumor	0
Prisutnost kolelitijaze [n (%)]	
Da	407 (87,5)
Ne	58 (12,5)

* medijan (interkvartilni raspon)

Kronična upala bila je najzastupljenija patohistološka dijagnoza u svakoj godini u razdoblju 2006. - 2015. godine.

Dobna raspodjela pacijenata nakon kolecistektomije prema vrsti patološkog procesa prikazana je u tablici 13. Većina pacijenata s akutom i kroničnom upalom bili su u petom, šestom i sedmom desetljeću života, dok su oni s adenokarcinomom većinom bili u šestom ili sedmom.

Tablica 13. Vrste patoloških procesa prema dobnim skupinama (N=4227).

Dobne skupine (godine)	Akutna upala	Kronična upala	Primarni maligni tumor	Benigni tumori	Sekundarni maligni tumor	Ukupno
< 10	0	1	0	0	0	1
10 - 19	2	29	0	1	0	32
20 - 29	9	158	0	0	0	167
30 - 39	27	338	1	1	0	367
40 - 49	56	502	1	0	0	559
50 - 59	158	961	4	5	0	1128
60 - 69	155	835	16	5	1	1012
70 - 79	166	585	26	1	1	779
80 - 89	67	100	7	0	0	174
> 89	3	5	0	0	0	8

Akutnu upalu imaju značajno češće muškarci, dok kroničnu upalu i primarni maligni tumor imaju značajno češće žene (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$) (Tablica 14).

Tablica 14. Povezanost vrste patološkog procesa sa spolom kolecistektomiranih pacijenata (N = 4227).

Vrsta patološkog procesa	Spol		P*
	M [n (%)]	Ž [n (%)]	
Akutna upala	328 (21)	315 (11,8)	
Kronična upala	1218 (77,9)	2296 (86,2)	
Maligni tumor	16 (1)	39 (1,5)	< 0,001
Benigni tumor	0	13 (0,5)	
Metastaza	1 (0,1)	1 (0,0)	

* χ^2 test

Značajna je razlika između medijana (interkvartilnog raspona) dobi kod svake vrste patološkog procesa koji smo promatrali (Kruskal-Wallisov test, $P < 0,001$). Maligni procesi pojavljuju se značajno češće u starijoj dobi (interkvartilni raspon 63 – 76 godina za primarne maligne tumore) (Tablica 15.).

Tablica 15. Povezanost vrste patološkog procesa sa starošću kolecistektomiranih pacijenata (N = 4227).

Vrsta patološkog procesa	Dob (godine)	P*
Akutna upala	65 (55 - 74) †	
Kronična upala	57 (47 - 67)	
Primarni maligni tumor	70 (63 - 76)	< 0,001
Benigni tumor	59 (53 - 64,5)	
Sekundarni maligni tumor	70,5 (69 - 72)	

* Kruskal-Wallisov test; † medijan (interkvartilni raspon)

Žene su u većem postotku imale kolelitijazu u odnosu na muškarce. Značajna je razlika u raspodjeli pacijenta s obzirom na spol što ukazuje da je prisutnost kolelitijaze povezana sa spolom ispitanika (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$). Također je utvrđena značajna razlika u dobnoj raspodjeli između pacijenata s kolelitijazom i pacijenata bez kolelitijaze ($P < 0,001$) (Mann-Whitneyev U test) (Tablica 16).

Tablica 16. Povezanost prisutnosti kolelitijaze s demografskim osobitostima kolecistektomiranih pacijenata (N = 4227).

Demografska osobitost	Pacijenti bez kolelitijaze	Pacijenti s kolelitijazom	Vrijednost testa	P
Spol [n (%)], M : Ž	225 (43,47) : 293 (56,53)	1338 (36,07) : 2371 (63,93)	$\chi^2=10,571$	< 0,001*
Dob (godine)	61 (52 - 72) [†]	58 (48 - 68)	$z = - 4,680$	< 0,001 [‡]

* χ^2 test; [†] medijan (interkvartilni raspon); [‡] Mann-Whitneyev U test

Utvrđena je značajna razlika u raspodjeli pacijenata s kolelitijazom u odnosu na akutnu upalu, kroničnu upalu te primarne maligne tumore (Hi-kvadrat test, $P < 0,001$). Akutna upala i primarni maligni tumori su značajno češći kod pacijenata bez kolelitijaze, dok je kod pacijenata s kolelitijazom značajno češća kronična upala (Tablica 17.)

Tablica 17. Povezanost vrste patološkog procesa s prisutnošću kolelitijaze u kolecistektomiranih pacijenata (N = 4227).

Vrsta patološkog procesa	Pacijenti bez kolelitijaze [n (%)]	Pacijenti s kolelitijazom [n (%)]	P*
Akutna upala	178 (34,4)	465 (12,5)	
Kronična upala	313 (60,4)	3201 (86,3)	
Primarni maligni tumor	21 (4,1)	34 (0,9)	< 0,001
Benigni tumor	5 (1)	8 (0,2)	
Sekundarni maligni tumor	1 (0,2)	1 (0)	

* χ^2 test

5. RASPRAVA

Histopatološka analiza žučnog mjehura nakon kolecistektomije važna je kako sa kliničkog i prognostičkog stajališta, tako i s epidemiološkog. Analiza patologije žučnog mjehura u razdoblju od 2006. do 2015. godine pruža prikaz obujma i značaja ovih bolesti. Broj pregledanih žučnih mjehura na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek s godinama povećavao, čemu postoji više uzroka. Napredak medicinske dijagnostike, promjene životnih navika i starenje stanovništva neki su od njih (26). Na temelju cjelokupne retrospektivne analize vidljivo je da su upale žučnog mjehura najčešće patohistološke dijagnoze u bioptičkim uzorcima.

Kronična upala predominantna je patohistološka dijagnoza (83,1 %) u ovom istraživanju. Slijedi je akutna upala (15,2 %). Usporedbom raspodjele patoloških dijagnoza po godinama vidljivo je da se postotak kroničnih upala povećavao, dok se postotak akutnih upala smanjivao. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podatci o prisutnosti žučnih kamenaca (kolelitijaze) kod svakog pacijenta.

Kolelitijaza predstavlja više od 95 % bolesti bilijarnog trakta (7, 8, 9, 11). U prikazanom istraživanju kolelitijaza je svake godine bila prisutna u velikom broju uzoraka i predstavljala je jedno od najčešćih stanja u patologiji žučnog mjehura kolecistektomiranih pacijenata u KBC-u Osijek. Kolelitijaza kod akutnih upala je bila prisutna u nešto manjem postotku (72,3 %) u odnosu na literaturne podatke (7, 13, 14). S obzirom da su podatci prikupljeni retrospektivno ostaje otvoreno pitanje imaju li nešto niži rezultati veze s načinom prikupljanja podataka odnosno manjkavošću postojeće dokumentacije.

Akutna upala žučnog mjehura se više prezentira u muškaraca (13, 14). Kod pacijenata u provedenom istraživanju utvrđena je povezanost između patoloških procesa u istraživanju i spola pacijenata, gdje se akutna upala prezentirala značajno češće u muškaraca nego u žena.

Utvrđena je povezanost između prisutnosti kolelitijaze i kronične upale žučnog mjehura. To govori u prilog podacima iz literature koji navode da je kolelitijaza prisutna gotovo uvijek kada govorimo o kroničnoj upali žučnog mjehura (3, 7, 27). Iako je patogeneza nastanka kroničnog kolecistitisa zbog kolelitijaze još uvijek nerazjašnjena, postoji teorija prema kojoj žučni kamenci uzrokuju ponavljajuću traumu stijenke žučnog mjehura i posljedično kroničnu upalu (5).

Maligni tumori javljaju se mnogo češće kod žena, starije životne dobi, s učestalošću u svijetu manjom od 2 na 100 000 stanovnika (11, 20, 28). U predstavljenom istraživanju primarni

maligni tumori obuhvaćaju 1,3 % sveukupne patologije žučnog mjehura. S obzirom na histološki tip svi primarni maligni tumori su bili adenokarcinomi. Kao što je bilo očekivano, predominantno se pojavljuju kod žena. Prosječna dob ispitanika s primarnim malignim tumorima bila je 70 godina što je nešto više od očekivanih 65 godina. Utvrđena je značajana razlika prosječne starosti pacijenata koji su imali primarne maligne tumore u odnosu na one koji su imali ostale patohistološke dijagnoze. Utvrđeno je da se sa statističkom značajnošću primarni maligni tumori češće pojavljuju kod žena. U ovom istraživanju testirana je povezanost između primarnih malignih tumora žučnog mjehura i kolelitijaze i utvrđeno je da su se primarni maligni tumori češće pojavljivali u osoba bez kolelitijaze. Iz tog razloga ne možemo tvrditi da prisutnost žučnih kamenaca ikako utječe na razvoj malignog procesa. Ipak, važno je naglasiti da je visok udio onih adenokarcinoma koji su bili popraćeni kolelitijazom (61,9 %). To potvrđuje navode istraživanja koji ističu žučne kamence kao pridruženi čimbenik rizika u razvoju adenokarcinoma žučnog mjehura koji u podlozi ima genetske izmjene (20, 28, 29). Histopatološka analiza svakog odstranjenog žučnog mjehura omogućuje dijagnosticiranje malignog procesa u ranom stadiju, što je važno zbog nespecifičnih kliničkih simptoma adenokarcinoma žučnog mjehura koji se kasno prezentiraju.

U odnosu na ostalu patologiju žučnog mjehura, benigni tumori se rijetko pojavljuju (3, 5, 27, 28). U prikupljenim podacima pronađeno je 13 benignih tumora, a od toga se 3 mogu svrstati među adenome. To je od kliničkog značaja jer adenomi spadaju u prekanceroze za adenokarcinom žučnog mjehura. Studije navode da se adenomi javljaju u 70 % slučajeva kod žena, s medijanom dobi od 58 godina (3, 18), a u provedenom istraživanju su svi benigni tumori, pa tako i adenomi, pronađeni u žena, s medijanom dobi od 59 godina.

Sekundarni maligni tumori u žučnom mjehuru izrazito su rijetki (22), kao što se pokazalo i u dobivenim rezultatima ovog istraživanja (0,05 %).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Patološke promjene u žučnom mjehuru uključuju kroničnu upalu (83,1 %), akutnu upalu (15,2 %), benigne tumore (0,3 %), primarne maligne tumore (1,3 %) i sekundarne maligne tumore (0,05 %)
- Akutnu upalu žučnog mjehura imaju značajno češće muškarci
- Kroničnu upalu žučnog mjehura imaju značajno češće žene
- Primarni maligni i benigni tumori žučnog mjehura češće se javljaju kod žena
- Postoji povezanost između kronične upale žučnog mjehura i kolelitijaze
- Sekundarni maligni tumori u žučnom mjehuru izrazito su rijetki

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Prikaz patoloških promjena žučnog mjehura u periodu od 2006. do 2015. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek

Nacrt studije: Presječno istraživanje.

Ispitanici i metode: Analizirani su uzorci tkiva žučnog mjehura kolecistektomiranih bolesnika prema postojećoj medicinska dokumentacija (arhiva) Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek.

Rezultati: Patohistološki je pregledano 4227 kirurški odstranjenih žučnih mjehura. Veći udio ispitanika pripadao je ženama (63,02 %). Kronična upala je bila zastupljena u 83,1 %, akutna upala u 15,2 %, primarni maligni tumori 1,3 %, benigni tumori 0,3 %, sekundarni maligni tumori u 0,05 % uzoraka. Dob ispitanika kretala se od 5 do 95 godina. Prosječna dob ispitanika bila je 59 godina. Pronađena je povezanost između kolelitijaze i istraživanih patoloških procesa ($P < 0,001$).

Zaključak: U kolecistektomiranih pacijenata najčešće ustanovljena patohistološka dijagnoza je kronična upala žučnog mjehura, koja je povezana sa žučnim kamencima i znatno češće se javlja kod žena. U sporadičnim slučajevima pojavljuju se benigni i maligni tumori žučnog mjehura.

Ključne riječi: kolelitijaza, tumori, upale žučnog mjehura, žučni mjehur

8. SUMMARY

Gallbladder pathology in cholecystectomy patients at the Clinical Hospital Centre Osijek from 2006 to 2015.

Objective: The aim of this study was to determine the gallbladder histopathological features in the period from 2006 to 2015.

Study Design: Cross-sectional study.

Participants and Methods: Specimens of gallbladder tissue and histopathology reports of all patients who underwent cholecystectomy during the period from 2006 to 2015 were analysed.

Results: A total of 4227 specimens of gallbladder tissues were subjected to histopathological examination during the period from 2006 to 2015. Among them there were 2664 female (63.02%) and 1563 male (36.98%) tissue. Chronic cholecystitis was seen in 83.1% patients, acute cholecystitis in 15.2% patients, primary malignant tumours in 1.3 % patients, and benign tumours in 0.3 % patients. Secondary malignant tumours were found in only 0.05% of patients. The mean age of all patients was 59 years. There was a correlation between cholelithiasis and histopathological lesions described in this study ($P < 0,001$).

Conclusion: Chronic cholecystitis is a predominant histopathological diagnosis in all patients who underwent cholecystectomy. Chronic cholecystitis appears to be more common in women and there is a linkage between chronic cholecystitis and cholelithiasis. Benign and malignant tumours of gallbladder are found in sporadic cases.

Key words: cholecystitis, cholelithiasis, gallbladder, gallbladder cancer

9. LITERATURA

1. Damjanov I, Stanko J, Marin N, ur. Patologija. 3.izd. Zagreb: Medicinska Naklada, 2011. str. 611-619.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, ur. Robbins and Cotran Pathological Basis of Disease. 9. izd. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2015.
3. Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery E, ur. Gastrointestinal and Liver Pathology (A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology edited by John R. Goldblum, MD) 2. izd. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2012.
4. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R, ur. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. izd. Golden marketing - Tehnička knjiga. Zagreb 2009. str. 965-970.
5. Odze RD, Goldblum R, ur. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2. izd. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2009.
6. Lewin KJ, Weinstein WM, Riddell H, ur. Lewin, Weinstein and Riddell's Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications. 2. izd. Philadelphia: LWW, Wolters Kluwer, 2014.
7. Stinton LM, Myers RP, Shaffer EA. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39 (2): 157-69.
8. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology.* 1999;117(3): 632-9.
9. Sharma RK, Sonkar K, Sinha N, Rebala P, Albani AE, Behari A, i sur. (2016) Gallstones: A Worldwide Multifaceted Disease and Its Correlations with Gallbladder Carcinoma. *PloS ONE* 11(11): e0166351.
10. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, Sasan S, Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 1995; 22(1): 138-41.
11. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut and liver.* 2012;6(2): 172-87.

12. Kasprzak A, Malkowski W, Biczysko W, Seraszek A, Sterzynska K, Zabel M. Histological alterations of gall bladder mucosa and selected clinical data in young patients with symptomatic gall stones. *Pol J Pathol.* 2011; 1:41–9.
13. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1): 15-26.
14. Indar Adrian A, Beckingham Ian J. Acute Cholecystitis, Clinical Review. *BMJ.* 2002; 325: 639-643
15. Lee S, Chung C-W, Ko KH, Kwon SW. Risk factors for the clinical course of cholecystitis in patients who undergo cholecystectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2011;15(3): 164-170.
16. Shah H, Khan MA, Shah W. Histopathological pattern of 400 cholecystectomy specimens. *J Postgrad Med Inst.* 2016; 30(3): 250-3.
17. Memon W, Khanzada TW, Samad A, Kumar B. Histopathological Spectrum of gall bladder specimens after cholecystectomy. *Pak J Med Sci.* 2011; 27(3): 553-556.
18. Fletcher CDM, ur. *Diagnostic Histopathology of Tumors.* 4. izd. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2013.
19. Hamilton SR, Aaelton LA, ur. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.* Lyon: IARC Press; 2000.
20. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol.* 2017;23(22): 3978-3998.
21. Pant NK, Singh A, Kumar D: Multiple brain metastases from primary gall bladder carcinoma treated by sequential surgery, radiotherapy and chemotherapy. *Journal of Cancer Therapeutics and Research* 2012;1-8. Dostupno na adresi: <http://dx.doi.org/10.7243/2049-7962-1-8>. Datum pristupa: 06.09.2017.

22. Choi WS, Kim SH, Lee ES, Lee KB, Yoon WJ, Shin C, i sur. CT Findings of Gallbladder Metastases: Emphasis on Differences According to Primary Tumors. *Korean J Radiol.* 2014;15(3): 334–345.
23. Yoon YB, Kim YJ, Ryu JK, Kim YT. Metastasis to the gallbladder: a single-center experience of 20 cases in South Korea. *World J Gastroenterol.* 2009;15(38): 4806-9.
24. Ivanković D, i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
25. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
26. Bateson MC. Gallstones and cholecystectomy in modern Britain. *Postgraduate Medical Journal.* 2000; 76: 700-703.
27. Khan U, Iqbal M, Aslam I, Gondal K, Alam S. Importance of Routine Histopathology of Gallbladder after Elective Cholecystectomy for Gallstones. *Annals Of King Edward Medical University*, 2016. Dostupno na adresi: <http://annalskemu.org/journal/index.php/annals/article/view/1290>. Datum pristupa: 10.09.2017.
28. Adnan N, Khan JS, Ahmed M. Cholecystectomy- Diagnostic Stratification on the Basis of Age and Sex. *Journal of Rawalpindi Medical College.* 2016; 20(2): 100-102.
29. Dorobisz T, Dorobisz K, Chabowski M, Pawlovski W, Janczak D, Patrzalek D i sur. Incidental gallbladder cancer after cholecystectomy: 1990 to 2014. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 4913-4916.

10. ŽIVOTOPIS

Nikolina Vorkapić, studentica 6. godine
medicine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Cara Hadrijana 10E

Tel. +385-31-51-28-00

Datum i mjesto rođenja:

17. 4. 1993., Osijek, RH

Kućna adresa:

Duga ulica 42, Briješće, 31000 Osijek

Tel. +385 98 130 48 78

E- mail: nivorkapic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2011. – danas : Medicinski fakultet Osijek

2007. – 2011. : III. Gimnazija Osijek

1999. – 2007. : Osnovna škola Vladimira Nazora Čepin

OSTALE AKTIVNOSTI:

2011. - danas - članica Međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC

1.8- 31.8.2017. sudjelovanje na profesionalnoj razmjeni studenata na odjelu plastične kirurgije u Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Španjolska

1.8.- 31.8.2015. sudjelovanje na znanstvenoj razmjeni studenata na odjelu: Turku PET Centre, University of Turku, Finska