עבודת מדעי יסוד במסגרת חובות ההתמחות ברפואה פנימית

**נושא העבודה:**

**השפעת ניקוז מלעורי של כיס המרה כטיפול דחוף, על פרוגנוזה של חולים עם דלקת חדה של כיס המרה.**

**הקדמה:**

דלקת של כיס מרה היא תהליך זיהומי הנובע ברוב המקרים מאבנים בכיס מרה ובמיעוט המקרים ללא אבנים אך משנית לתהליכים בטניים אחרים. הדלקת נגרמת בדרך כלל לאחר חסימה של צינור המרה (CYSTIC DUCT OBSTRUCTION ) על ידי אבני מרה.

בקרב מרבית החולים, חסימה זו של מוצא כיס המרה, גורמת עליית לחץ בתוך כיס המרה עקב המשך הפרשת הריר על ידי תאי האפיתל שבדופן כיס המרה, הלחץ בכיס עולה כך גם הלחץ על דופן הכיס שמביא לאיסכמיה של הדופן והופעת HYDROPS של הכיס. בהמשך מתפתח גם זיהום חיידקי הנובע מסטאזיס של המרה ועלליה במספר החיידקים כאשר החיידקים השכיחים ביותר הינם E.coli, קלבסיאלה, קלוסטרידיום וסטרפטוקוק. במידה והתהליך ממשיך יכול להתפתח תהליך נמקי של דופן כיס המרה GANGRENOUS CHOLECYSTITIS עד להתנקבות של כיס המרה, פריטוניטיס ביליארית שלעיתים מהווה גורם תמותה.

האבנים העומדות בבסיס תהליך דלקתי של כיס המרה הן ברובן אבני כולסטרול וסידן כאשר אבני כולסטרול בלבד אינן שכיחות. הפתופיזיולוגיה של ייצור אבני כולסטרול קשורה בעליה ברמות הכולסטרול במיצי המרה, הפיכת קריסטלים של כולסטרול לאבני כולסטרול באופן מהיר יחסית וכן ירידה בתנועתיות של כיס המרה המביא להתגבשותם של אותם קריסטלים ומכאן ליצירת האבנים. גורמי סיכון לאבנים אלה כוללים בין היתר השמנה, הריון, צריכת יתר של כולסטרול, עלייה בגיל, ניתוחים שונים במערכת העיכול ועוד. מצב זה נפוץ יותר אצל נשים מאשר אצל גברים, והוא שכיח יחסית באוכלוסייה. בקרב כ 10-20% מהאוכלוסייה בארה"ב יש אבנים בכיס המרה, ועד כ שליש מחולים אלה יפתחו דלקת חדה של כיס המרה משנית לאבנים. ניתוח כריתת כיס המרה, שהוא הטיפול במחלה, הוא הניתוח השכיח ביותר בכירורגיה כללית, ומבוצע כ 500,000 פעמים מידי שנה בארה"ב בלבד[[1]](#endnote-1).

מבחינה פתולוגית, בדלקת חדה של כיס המרה, הכיס מוגדל מאוד, צבעו אדום-סגול, והוא מכוסה ברקמת פיברין, הגורמת להידבקויות בינו לבין האיברים הסמוכים. גם הרקמה סביב כיס המרה לרב מודלקת ובצקתית. במידה ויש התפשטות הדלקת והבצקת, עלול להתרחש תהליך של איסכמיה,שללא טיפול ועם עלייה במספר "חיידקים יוצרי גז" יכול לגרום להתפתחות דלקת נמקית של כיס המרה (Gangrenous cholecystitis).

הפרוגנוזה של דלקת כיס המרה היא טובה במרבית המקרים. מרבית החולים (כ 75%) יציגו הפחתה בתלונות תוך ימים בודדים לאחר הטיפול הראשוני. אולם, אצל רבע מן החולים, יתהוו סיבוכים למרות הטיפול השמרני. בין הסיבוכים ניתן לכלול אמפיימה של כיס המרה, דלקת נמקית של הכיס, התנקבות כיס המרה, יצירת פיסטולה למעיים, חסימת מעי משנית לאבני המרה, כולנגיטיס דלקת לבלב ועוד.

הטיפול בחולים עם דלקת כיס המרה תלוי במצבם הקליני.

באופן עקרוני, הטיפול העיקרי הינו כריתה לפרוסקופית של כיס המרה [[2]](#endnote-2). טיפול זה מונע הישנות של מצב זה בהמשך ,לרבות סיבוכים אחרים של מחלה זו. עם זאת, טרם ביצוע הניתוח, ניתן טיפול ראשוני, שמרני, אשר מטרתו לייצב את החולה. הטיפול הראשוני כולל טיפול אנטיביוטי מכוון לחיידקים השכיחים (לרב צפלוספורינים מדור שלישי או פניצילינים מתקדמים), נוזלים, טיפול נוגד כאבים, תיקון מלחים לפי הצורך, וכן צום מוחלט. חלק מהחולים יכולים להיות מטופלים באופן אמבולטורי (וזאת לאחר הערכת סיכון מקיפה), אך חלק גדול מהחולים נזקק לטיפול באשפוז.

הזמן המיטבי לניתוח כריתת כיס המרה הינו בהתאם למצב החולה. באופן אידאלי, חולים עם דלקת כיס מרה שאינה מסובכת יכולים לעבור ניתוח כריתת כיס המרה בגישה לפרוסקופית, כבר בטווח 72 שעות ממועד האבחון[[3]](#endnote-3). ניתוח מוקדם זה הוכח כמקצר משך אשפוז, מקצר זמן מחלה ומפחית סיבוכים [[4]](#endnote-4),[[5]](#endnote-5),[[6]](#endnote-6). ברם, טיפול זה פחות שכיח בקרב חולים מבוגרים, עם דלקת קשה של כיס המרה, שאינם יציבים המודינמית וסובלים ממחלות נוספות. במקרים אלו נמצא, כי התערבות ניתוחית מוקדמת יכולה להיות מלווה בעלייה באחוז הסיבוכים הבתר ניתוחיים ולכן אצל חלק מהכירורגים נהוג לייצב על ידי טיפול שמרני ולהפנות להתערבות כירורגית מאוחרת (6 שבועות ומעלה לאחר האבחון)3.

במקרים של חולים עם סיכון ניתוחי גבוה לניתוח כריתת כיס המרה, ניתן להשתיל נקז לכיס מרה (cholecystostomy) בצורה מלעורית בהכוונת סונאר ( US ). טיפול זה מביא באופן מיידי להורדת הלחץ בכיס המרה ומונע את התפתחות המחלה עקב הלחץ הגבוה בכיס המרה. הניקוז בדרך כלל אינו מלווה בסיבוכים משמעותיים, ומביא לשיפור ניכר במקרים הקשים של דלקת כיס המרה. בחולים עם דלקת כיס מרה שאינה קשורה לאבנים, השתלת נקז מלעורי בשילוב עם אנטיביוטיקה עשוייה להיות גם הטיפול המלא[[7]](#endnote-7), אולם במרבית המקרים השימוש בנקז הוא כגשר (BRIDGING THEARPY ) עד לניתוח כריתת הכיס[[8]](#endnote-8). הכנסת נקז לכיס מרה היא פרוצדורה בטוחה, אשר לרב אינה כרוכה בסיבוכים[[9]](#endnote-9). פרוצדורה זו יעילה גם לטיפול בטראומה ניתוחית לדרכי מרה[[10]](#endnote-10).

לאחרונה הוחל דיון בספרות לגבי נחיצות הניקוז המלעורי של כיס המרה בחולים עם דלקת חדה של כיס המרה בדרגת חומרה קשה, והתזמון של ביצועו. קיימת טענה שהמתנה ממושכת וניתוח מאוחר קשור בסיבוכים רבים יותר מאחר וכמות הפיברין והדבקות כיס המרה לאברים סביבו קשה יותר. קיימים מרכזים בעולם המבצעים ניתוחי כריתת כיס מרה גם במצבי חולי קשים, ומדווחים על יעילות ובטיחות[[11]](#endnote-11) לעומת השיטה השמרנית הדורשת "צינון" החולה וניתוח מאוחר.

מטרת עבודה זו היא לבדוק את תוצאות הניקוז המלעורי בחולים שאושפזו בשל דלקת חדה של כיס המרה משנית לאבנים.

**שאלת המחקר**: האם ניקוז מלעורי של כיס המרה מקצר אשפוזים ומפחית סיבוכים בחולים אשר סבלו מדלקת חדה של כיס המרה משנית לאבנים.

שאלות ספציפיות

1. משך האשפוז של חולים עם דלקת כיס מרה אשר עברו ניקוז מלעורי, לעומת חולים שלא עברו ניקוז מלעורי.
2. תמותה בטווח של 30 יום ו שנה לאחר האשפוז של חולים עם דלקת כיס מרה אשר עברו ניקוז מלעורי, לעומת חולים שלא עברו ניקוז מלעורי.
3. מספר אשפוזים חוזרים של חולים עם דלקת כיס מרה אשר עברו ניקוז מלעורי, לעומת חולים שלא עברו ניקוז מלעורי.

**שיטות:**

**סוג מחקר**: ניתוח רטרוספקטיבי של תיקי חולים

**תנאי הכללה**: חולים אשר אושפזו במחלקות הכירורגיות של בית החולים וולפסון בין השנים 2008-2014, (בין אם מהמיון או מהמחלקות השונות), בכותרת של דלקת חדה של כיס המרה הנובעת מאבנים בדרכי מרה.

**תנאי אי הכללה**:

1. חולים אשר עברו ניתוח כריתת כיס מרה בזמן האשפוז הראשון, בין עקב מחלה בדרגה קלה או לחלופין עקב תהליך נמקי בכיס המרה המאובחן באמצעי דימות מקובלים.

2. חולים אשר אושפזו בשל אירוע חוזר של דלקת כיס המרה, ואשר האירוע הראשון של דלקת היה טרם 2008.

**שיטות**:

החולים חולקו ל 2 קבוצות בהתאם לביצוע/אי ביצוע ניקוז מלעורי של כיס המרה. נאספו נתונים דמוגרפיים של החולים (גיל, מין, מצב משפחתי), חומרת דלקת כיס המרה (קלה, בינונית וקשה לפי הקריטריונים המקובלים3) דרגת ASA באשפוז, בדיקות מעבדה, מחלות רקע, משך האשפוז הראשון, תאריך ניתוח כריתת כיס מרה, מספר אשפוזים לאחר האשפוז הראשון, אשפוזים בשל דלקת חוזרת של כיס המרה, ותאריך תמותה (במקרים הרלוונטיים). עבור חולים שעברו ניקוז מלעורי, נשלף מידע נוסף לגבי אירועים של שליפה עצמונית או סיבוכים שנבעו מהנקז.

שיטות סטאטיסטיות

כל הנתונים נאספו מהתיקים הרפואיים והוקלדו לקובץ אקסל. הניתוחים הסטאטיסטיים בוצעו ע"י תכנת SPSS בגרסה 23. ההשוואה של מדדים רציפים לאורך קבוצות המחקר בוצעה ע"י מבחני t. השוואה של מדדים לא רציפים לאורך קבוצות המחקר בוצעה ע"י מבחן חי בריבוע. ערכי p הנמוכים מ 0.05 נחשבו כמובהקים. בכדי למנוע הטיה של חולים קשים אשר עברו ניקוז מלעורי של כיס המרה, (לעומת חולים עם דרגה קלה יותר של מחלה, אשר קיבלו טיפול אנטיביוטי בלבד ללא התערבות מוקדמת) נבנו מודלים של רגרסיה לינארית (עבור משך האשפוז ומספר האשפוזים) וכן מודל רגרסיה לוגיסטית (עבור תמותה ב 30 יום ותמותה בשנה) בין חולים שעברו ניקוז מלעורי לעומת חולים שלא עברו ניקוז זה. המודל כלל את מטרת המחקר הרלוונטית כמשתנה התלוי, וכן את גיל החולים, מינם, מדד חומרת הדלקת (קלה, בינונית וקשה) ערכי קראטינין בקבלה, ומדד ASA כמדדים בלתי תלויים. בהמשך, ולאור הקשר שתואר בין קיום השמנת יתר ברקע לבין תמותה, נבנה מודל השרדות מסוג COX אשר כלל גם את קיום השמנת היתר ברקע כמדד בלתי תלוי, בנוסף למדדים הבלתי תלויים הנוספים.

תוצאות

בתקופת המחקר אושפזו במחלקות הכירורגיות 683 חולים באבחנה של דלקת חדה בכיס המרה. מתוך 683 חולים, 69 (10%) חולים נזקקו ליותר מאשפוז אחד בתקופת המחקר, וסה"כ נמצאו בתקופה 764 אשפוזים בשל דלקת כיס המרה. ב**גרף 1** מופיע פיזור האשפוזים של חולים עם דלקת בכיס המרה.

**Figure 1**: Admissions for acute cholecystitis according to number of admissions per patient

הנתונים הדמוגרפיים של 683 חולים מופיעים ב**טבלה 1**. הגיל הממוצע היה 62 שנים, ו 336 (49.1%) חולים היו בני 65 ומעלה.

|  |
| --- |
| **Table 1**: Patient Demographics |
| Age (years) | 62.0+19.3 |
| Sex |  |
|  | males | 312 (45.7%) |
|  | Females | 371 (54.3%) |
| Marital status |  |
|  | Single | 66 (9.7%) |
|  | Married | 390 (57.1%) |
|  | Divorced | 97 (14.2%) |
|  | Widowed | 116 (17.0%) |
| Department of admission |  |
|  | Surgery "A" | 348 (51.0%) |
|  | Surgery "B" | 335 (49.0%) |

ב**טבלה 2** מופיעים נתוני המחלה של החולים, דירוג ASA ממוצע, חומרת המחלה, תחלואה נלוות ובדיקות דם כלליות בקבלה של החולים. בגרף 2 מופיע פילוח דרגות ASA אצל החולים. מרבית החולים היו בדרגת מחלה קלה (439 חולים שהם 64.3%), ומיעוט החולים היו בדרגה קשה של מחלה (39 חולים, 5.7%). מבחינת ציון ASA, מרבית החולים היו בדרגה 1 ו 2 (427,62.5%) ומיעוט החולים היו בדרגה 4 ו 5 (23, 2.8%). מחלת הסוכרת הייתה השכיחה ביותר (30.2%). מתוך כלל החולים, 50 חולים (7.3%) עברו השתלת ציסטוסטום בזמן האשפוז.

|  |
| --- |
| **Table 2**: Disease parameters, co-morbidities and laboratory values of study cohort |
| Disease severity |  |
|  | Mild | 439 (64.3%) |
|  | Moderate | 205 (30.0%) |
|  | Severe | 39 (5.7%) |
| Average ASA score | 2.12+0.87 |
| Co-morbidities  |  |
|  | Diabetes mellitus | 30.2% |
|  | Ischemic heart disease | 20.6% |
|  | COPD | 10.8% |
|  | Renal failure | 7.3% |
|  | Obesity | 7.3% |
|  | Biliary calculus | 4.8% |
|  | CVA | 1.6% |
|  | Cholecystostome | 7.3% |
|  | Cholecystectomy\* | 41.6% |
| Laboratory values |  |
|  | Hemoglobin (g/dL) | 13.3+1.7 |
|  | WBC (cells per cmm3) | 12.7+4.8 |
|  | Creatinine (mg/dL) | 0.93+0.56 |
|  | Total bilirubin (mg/dL | 1.26+1.30 |
|  | ALP (IU/dL) | 110+101 |
|  | \* -Number of patients undergoing elective cholecystectomy at the Wolfson Medical Center following the admission.  |

**Figure 2**: Distribution of ASA score in study cohort

השוואה בין חולים עם ובלי ציסטוסטום

ב**טבלה 3** מופיעים נתונים דמוגרפיים ומחלות נילוות וב**טבלה 4** מופיעים נתוני מעבדה בקבלה של החולים בהשוואה לפי סטאטוס ההשתלה של ציסטוסטום. נמצא כי החולים שלהם הושתל ציסטוסטום היו מבוגרים בכ 15 שנים בממוצע, ומרביתם המוחלט היה מעל גיל 65. לא נמצא הבדל משמעותי בשכיחות מחלות הרקע פרט לשכיחות רבה יותר של CVA בחולים שלהם הושתל ציסטוסטום (6.6% לעומת 1.1% בחולים ללא ציסטוסטום).

|  |
| --- |
| **Table 3**: Comparison of patient demographic data and co-morbidities across Cholecystostom placement status |
|  | Non=633 | Yesn=50 | p Value |
| **Age (years)** | **60.8±19.2** | **76.0±12.4** | **<0.001** |
| **Age 65 and over (%)** | **46.4** | **84.0** | **<0.001** |
| Female sex (%) | 55.1 | 44.0 | 0.128 |
| Diabetes mellitus (%) | 29.5 | 36.7 | 0.414 |
| Renal failure (%) | 7.0 | 10.0 | 0.550 |
| Obesity (%) | 6.7 | 13.3 | 0.182 |
| IHD (%) | 19.3 | 33.3 | 0.071 |
| Biliary calculus (%) | 5.3 | 0 | 0.198 |
| **CVA** (%) | **1.1** | **6.7** | **0.019** |
| Cholangitis (%) | 0.7 | 0 | 0.645 |
| Cholecystectomy (%) | 41.4 | 44.0 | 0.719 |

מבחינת בדיקות המעבדה, החולים שלהם הושתל ציסטוסטום היו עם בדיקות מעבדה מופרעות יותר בעת קבלתם למחלקה. ערכי ההמוגלובין היו נמוכים יותר בכ 0.6 גר' לדצ"ל בממוצע, עם ריבוי לויקוציטים משמעותי יותר, וערכי קראטינין ואוריאה גבוהים יותר. כמו כן נמצאו ערכי נתרן נמוכים יותר, וערכים פתולוגיים יותר של אלבומין. בנוסף, החולים שלהם הושתל ציסטוסטום היו עם ערכי ASA גבוהים יותר באופן ממוצע. בגרף 3 מופיעה שכיחות ערכי ASA השונים בהתאם לסטאטוס השתלה של ציסטוסטום.

|  |
| --- |
| **Table 4**: Comparison of patient laboratory data across Cholecystostom placement status |
|  | Non=633 | Yesn=50 | p Value |
| **Hemoglobin (g/dL)** | **13.3±1.6** | **12.7±1.5** | **0.010** |
| **WBC (per cmm3)** | **12.5±4.6** | **14.8±5.7** | **0.001** |
| Platelets (per cmm3) | 245±80 | 248±92 | 0.832 |
| **Creatinine (mg/dL)** | **0.9±0.5** | **1.0±0.4** | **0.033** |
| **UREA (mg/dL)** | **36.7±21.1** | **48.1±24.8** | **0.003** |
| **Sodium (meq/L)** | **137±3.2** | **135±3.9** | **<0.001** |
| **Albumin (g/dL)** | **3.4±0.5** | **3.1±0.7** | **0.005** |
| LDH (IU/dL) | 447±231 | 418±156 | 0.441 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 1.2±1.3 | 1.2±0.9 | 0.943 |
| ALP (IU/dL) | 109±99 | 120±126 | 0.472 |

**Figure 3**: Distribution of ASA score across cholecystostom status groups

שכיחות חומרת המחלה לפי סטאטוס החדרת ציסטוסטום מופיעה בגרף 4. חולים שלהם הוחדר ציסטוסטום היו בדרגת חומרה קשה יותר מאשר חולים שלהם לא הוחדר הציסטוסטום.

**Figure 4**: Disease severity across cholecystostom status groups

הפרוגנוזה של החולים שעברו החדרת ציסטוסטום הייתה קשה יותר מאשר החולים ללא ציסטוסטום. משך האשפוז של החולים היה 12.8±9.7 ימים (לעומת 7.0±6.5 בקרב חולים ללא ציסטוסטום, p<0.001). לא נמצא הבדל בין חולים עם ובלי ציסטוסטום במספר האשפוזים בטווח של שנה לאחר האשפוז הראשון או במשך האשפוז הכללי בטווח מעקב של שנה. אחוזי התמותה בטווח של 30 יום מהאשפוז עמדו על 10%, לעומת 0.9% בקרב החולים ללא השתלת ציסטוסטום (p<0.001). בטווח של שנה, אחוזי התמותה עמדו על 20% לעומת 4.9% בקרב החולים ללא ציסטוסטום (p<0.001).

בקרב החולים אשר להם הוחדר ציסטסטום, נמצא כי חולים עם ASA 3-5 אושפזו למשך זמן ארוך יותר מאשר חולים עם ASA 1-2 (**גרף 5**). כמו כן נמצאה עלייה בתמותה בטווח של 30 יום ובטווח שנה בין קבוצות ASA השונות (**גרף 6**), אך ההבדלים לא היו מובהקים.

**Figure 5**: Length of hospital stay among cholecystostom patients according to ASA groups (1-2 Vs. 3-5).

**Figure 6**: 30 day and 1 year mortality rates among cholecystostom patients according to ASA groups (1-2 Vs. 3-5).

השוואה בין חולים בגיל 65 ומעלה עם ובלי ציסטוסטום

לאור העובדה כי מרבית החולים שהוחדר להם ציסטוסטום היו מעל גיל 65, ביצענו ניתוח סטאטיסטי על חולים שהיו מגיל 65 בלבד. במאמר מוסגר יש לציין כי בבדיקה של החולים מתחת לגיל 65 (נתונים לא מצורפים), נמצא כי גיל החולים שעברו החדרת ציסטוסטום היה גבוה ב 11 שנים לעומת החולים שלא עברו החדרת ציסטוסטום (45.9+12.6 לעומת 57.0+9.2 שנים, p=0.014), וכן הייתה שונות רבה במין החולים ובשכיחות מחלות הרקע כדוגמת מחלת לב איסכמית. לאור זאת לא בוצע ניתוח נוסף לחולים מתחת לגיל 65.

קבוצות החולים מעל גיל 65 עם או בלי ציסטוסטום היו דומות זו לזו מבחינת הנתונים הדמוגרפיים. נמצא כי שכיחות CVA היתה גבוהה במידה מסויימת בקרב החולים שלהם הוחדר ציסטוסטום, עם נטייה למובקות. בנוסף, רמות ה ASA של החולים שלהם הוחדר ציסטוסטום היה גבוה בצורה משמעותית (הממוצע ופיזור ASA). נתונים אלה מופיעים ב**טבלה 5** וב**גרף 5**.

|  |
| --- |
| **Table 5**: Comparison of patient data across Cholecystostom placement status |
|  | Non=294 | Yesn=42 | p Value |
| Age (years) | 78.2±7.6 | 79.7±9.3 | 0.254 |
| Female sex (%) | 50.3 | 45.2 | 0.536 |
| **Mean ASA score** | **2.1±0.9** | **2.7±0.9** | **<0.001** |
| Diabetes mellitus (%) | 33.3 | 38.5 | 0.605 |
| Renal failure (%) | 9.3 | 11.5 | 0.715 |
| Obesity (%) | 2.7 | 15.4 | 0.003 |
| IHD (%) | 24.0 | 34.6 | 0.246 |
| CVA (%) | 1.6 | 7.7 | 0.059 |
| Cholangitis (%) | 1.6 | 3.8 | 0.406 |

ב**טבלה 6** מופיעה השוואה בבדיקות המעבדה בין חולים מעל גיל 65 לאורך סטאטוס החדרת ציסטוסטום. נמצא כי הקבוצות היו דומות זו לזו בכל בדיקות המעבדה שנבדקו.

|  |
| --- |
| **Table 6**: Comparison of admission laboratory data across Cholecystostome placement status |
|  | Non=294 | Yesn=42 | p Value |
| Hemoglobin (g/dL) | 13.0±1.8 | 12.6±1.6 | 0.122 |
| WBC (per cmm3) | 13.4±5.2 | 14.6±6.1 | 0.164 |
| Platelets (per cmm3) | 236±89 | 231±85 | 0.745 |
| Creatinine (mg/dL) | 1.0±0.5 | 1.1±0.5 | 0.237 |
| UREA (mg/dL) | 46.2±24.8 | 52.0±25.0 | 0.159 |
| Sodium (meq/L) | 136±4 | 135±4 | 0.097 |
| Albumin (g/dL) | 3.3±0.6 | 3.2±0.8 | 0.409 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 1.4±1.2 | 1.3±1.1 | 0.516 |
| ALP (IU/dL) | 123±110 | 116±113 | 0.718 |
| LDH (IU/dL) | 465±240 | 415±163 | 0.240 |

ב**גרף 7** וב**גרף 8** מופיעים פיזור ציון ASA של החולים וחומרת המחלה (בהתאמה) לפי סטאטוס החדרת ציסטוסטום. נמצא כי ציון ASA של החולים שלהם הוחדר ציסטוסטום היה גבוה יותר, וכן חומרת המחלה היתה קשה יותר.

**Figure 7**: Distribution of ASA score among patients over 65 across cholecystostom status groups

**Figure 8**: Disease severity of patients over 65 across cholecystostom status groups

פרוגנוזה של חולים מעל גיל 65 עם ובלי ציסטוסטום

כפי שנמצא בקרב כלל החולים, כי משך האשפוז היה ארוך יותר בקרב חולים שעברו החדרת ציסטוסטום, וכן הסיכון לתמותה בטווח של 30 יום ובטווח של שנה היה גבוה. לא נמצא הבדל באשפוזים החוזרים בטווח של שנה בין החולים עם ובלי ציסטוסטום (**טבלה 7**).

|  |
| --- |
| **Table 7**: Prognosis of patients across Cholecystostom placement status |
|  | Non=294 | Yesn=42 | p Value |
| Hospital duration (days) | 8.1±9.2 | 13.5±10.4 | 0.002 |
| 1 year rate of admissions (%) | 15.0 | 14.3 | 0.908 |
| 30 day mortality (%) | 1.7 | 11.9 | <0.001 |
| 1 year mortality (%) | 9.9 | 23.8 | 0.008 |

לשם בדיקת מידת ההשפעה של החדרת סטומה בחולים מעל גיל 65 עם דלקת חדה של כיס המרה נבנה מודל רגרסיה לוגיסטית ובו, הסיכון למוות בטווח של 30 יום היה המדד התלוי, והמדדים הבלתי תלויים היו גיל החולים, מינם, דרגת ASA, חומרת המחלה, ערכי קראטינין בקבלה וקיום/אי קיום סטומה. נמצא כי ערכי קראטינין בבסיס (OR 4.899, 95% confidence interval 1.447-16.580, p=0.011) וגיל החולים (OR 1.125, 95% confidence interval 1.001-1.264, p=0.048) היו מדדים הקשורים בהגברת הסיכון לתמותה בטווח של 30 יום, ואילו המין נשי היה גורם מגן מפני תמותה בטווח 30 יום מאשפוז (OR 0.041, 95% confidence interval 0.002-0.764, p=0.032). להחדרת כולציסטוסטום הייתה נטייה להגברת הסיכון לתמותה בטווח של 30 יום, (OR 5.431, 95% confidence interval 0.885-33.338, p=0.068). לחומרת המחלה לא היה קשר משמעותי לתמותה. מודל זה ניבא 97.3% מהמקרים נכונה.

מודל נוסף נבנה לשם בדיקת המדדים שהשפיעו על תמותה בטווח של שנה מהאשפוז. המודל היה זהה, והשוני היחיד היה המדד התלוי, אשר נקבע כקיום מוות בטווח 365 יום מהאשפוז. נמצא כי ערכי קראטינין בבסיס (OR 4.284, 95% confidence interval 2.189-8.383, p<0.001) וגיל החולים (OR 1.073, 95% confidence interval 1.019-1.129, p=0.007) היו מדדים הקשורים בהגברת הסיכון לתמותה בטווח של 30 יום. להחדרת כולציסטוסטום הייתה שוב נטייה להגברת הסיכון לתמותה בטווח של שנה, (OR 2.448, 95% confidence interval 0.916-6.540, p=0.074). מדדי ASA, חומרת המחלה ומין החולים לא היו קשורים בתמותה בטווח של שנה. מודל זה ניבא 90.1% מהמקרים הכלליים ו 17.9% ממקרי התמותה בצורה נכונה.

לסיום, נבנה מודל COX לתיאור ההישרדות של החולים בטווח מעקב מלא של עד 6 שנים. במודל זה, כמו במודלים של הרגרסיה הלוגיסטית, קיום מוות בטווח מעקב של 6 שנים היה המדד התלוי, וגיל החולים, מינם, חומרת המחלה, דירוג ASA, ערכי קראטינין בבסיס, קיום כולציסטוסטום וקיום השמנת יתר ברקע היו המדדים הבלתי תלויים. נמצא כי ערכי קראטינין בבסיס (OR 2.316, 95% confidence interval 1.563-3.430, p<0.001), קיום השמנת יתר (OR 4.063, 95% confidence interval 1.748-9.448, p=0.001) וגיל החולים (OR 1.101, 95% confidence interval 1.067-1.136, p<0.001) היו מדדים הקשורים בהגברת הסיכון לתמותה בטווח של 30 יום. להחדרת סטומה הייתה שוב נטייה להגברת הסיכון לתמותה בטווח המעקב, (OR 1.861 95% confidence interval 0.951-3.648, p=0.070). מדדי ASA, חומרת המחלה ומין החולים לא היו קשורים בתמותה בטווח המעקב. ב**גרף 9** מופיע התיאור הגרפי של מודל COX לפי קיום/אי קיום כולציסטוסטום.

**Figure 9**: Cox regression analysis for 4 year survival rate according to cholecystostom status



דיון

המשמעות והצורך הקליני בהחדרת כולסציסטוסטום עדיין נמצא בדיון בספרות[[12]](#endnote-12). בעבודתנו מצאנו כי החדרת נקז לכיס המרה קשור באורך אשפוז גבוה יותר, וכן בתמותה רבה יותר בטווח של 30 יום ושל שנה מאז האשפוז. נמצא כי משך האשפוז של חולים אשר עברו החדרה של נקז לכיס המרה היה ארוך בכ 50% לעומת חולים שלא עברו ניקוז מלעורי של כיס המרה. נתון זה כבר תואר בעבר[[13]](#endnote-13), והוא עשוי לנבוע מ 2 סיבות: האחת היא העובדה כי הפרוצדורה גוררת צורך בטיפול ממושך יותר, ולכן החולים מאושפזים לתקופה ארוכה יותר. האפשרות השניה היא כי החדרת הנקז בוצעה לאחר תגובה לא מספקת לטיפול אנטיביוטי, ולא באופן מיידי עם הקבלה לאשפוז. לאור זאת, החולים שלהם הוחדר הכולציסטוסטום, אושפזו למשך זמן ארוך יותר מעצם ההמתנה לתגובה הקלינית. למוטב לציין כי בעבודתנו, כמו בעבודות של אחרים, החולים אשר להם הוחדר הנקז היו חולים יותר, בין אם בשל חומרת המחלה, דירוג ASA או ערכי בדיקות מעבדה מופרעות יותר בקבלה. לאור זאת לא ברור המשקל של החדרת הנקז עצמו על משך האשפוז, ותשובה לשאלה זו לא ניתן היה לקבל מניתוח הנתונים בעבודתנו.

עוד מצאנו כי, אצל החולים עם הנקז לעומת חולים ללא נקז, הסיכון לתמותה בטווח של 30 יום היה פי 10 בכל קבוצת המחקר, ופי 8 בקרב החולים מעבר לגיל 65, ובטווח של שנה הסיכון פי 5 בכלל החולים ופי 2.5 בקרב החולים מעבר לגיל 65. בניתוח רב משתני, נמצא כי ערכי קראטינין בקבלה, הגיל ודירוג ASA היו המדדים העיקריים אשר השפיעו על תמותה בטווח של 30 יום ושנה מאז הדלקת, ואילו לקיום הנקז הייתה רק הנטייה להשפעה על מדדים פרוגנוסטיים אלה. עובדה זו עשוייה להיות קשורה לגודל המדגם, שכן נמצאו רק 50 חולים שעברו ניקוז זה בטווח המעקב של 6 שנים, ועוצמת המדגם הזו עשויה הייתה להיות הגורם שמנע את ההגעה למובהקות סטטיסטית.

מצאנו כי ערכי קראטינין בקבלה היו מדד עצמאי לתמותה, וזאת מעבר לדרגת ASA ולגיל החולים. בעבודה אחרת שלHsieh גם כן תואר הקשר בין ערכי קראטינין בקבלה לבן תמותה באשפוז[[14]](#endnote-14). ערכי הקראטינין עשויים לרמוז על פגיעה רב מערכתית הנובעת מהתהליך הזיהומי, אם כי בקרב הנתונים שלנו, ערכי הקראטינין היו קשורים לפרוגנוזה גם כאשר היו בטווח התקין. קיימת גם אפשרות של הקשר בין פגיעה כלייתית קלה לבין היכולת להתמודד עם זיהומים, ונושא זה אמור לקבל מענה במחקרים גדולים יותר. מעניין היה גם ללמוד כי, בקבוצת החולים שנבדקה, לחומרת המחלה בקבלה לא הייתה השפעה כלל על פרוגנוזה באשפוז, ומדד זה איבד מחשיבותו בניתוחים הרב משתנים. עוד מעניין היה ללמוד כי לתפקודי הכליה בקבלה לאשפוז השפעה משמעותית על הפרוגנוזה באשפוז של חולים אלה,.

בקרב הנתונים בעבודה, בחלק מהמקרים, נקז כיס המרה הוחדר לחולים אשר בקבלתם למחלקה היו בעלי ASA נמוך וחומרת מחלה פחותה. בניתוח נתונים רק בקרב חולים שלהם הוחדר הנקז נמצא כי, משך האשפוז של חולים אלה היה ארוך יותר משל החולים ללא החדרת הנקז, גם אם הוחדר בקרב חולים עם דירוג ASA נמוך. מחד, החדרת הנקז אמורה הייתה להתבצע בקרב חולים עם מחלה קשה יותר, אולם מאידך, העובדה כי חולה אשר הוגדר כ "חולה קל", ואשר לא השתפר בצורה טובה בטיפול לא פולשני, מעלה את האפשרות כי ההחלטה להחדרת נקז נבעה מחוסר תגובה לטיפול. גם לאחר החדרת הנקז, לדירוג ASA הייתה חשיבות מכרעת על משך האשפוז ואף יתכן והיה קשר לסיכון לתמותה בטווח שנה 30 יום. לאור זאת, לא ברור אם החדרת נקז בחולים שהוגדרו "קלים" בקבלה, אך לא הגיבו לטיפול שמרני משפרת את מצבם.

בעבודתנו מצאנו כי פחות מ 50% מהחולים עברו ניתוח כריתת כיס מרה אלקטיבי לאחר האשפוז, ולא היה הבדל בנתון זה בקרב חולים עם ובלי נקז כיס מרה. מעניין לדעת כי נתונים דומים מופיעים בעבודות אחרות13. קיימות מספר אפשרויות לכך: 1) החולים בחרו שלא לחזור לניתוח אלקטיבי 2) החולים עברו ניתוח זה אולם במרכז רפואי אחר, ולא ניתן היה לדלות מידע לגבי זה. האפשרות שהחולים בחרו לבצע את הניתוח האלקטיבי בבית חולים אחר, או באופן פרטי, סבירה ועשוייה להסביר את המספר הנמוך של ניתוחי כיס מרה שבוצעו בקרב חולי המדגם. לאור העובדה כי פחות ממחצית החולים עברו ניתוח זה בבית החולים, הוחלט לא לבדוק את משך הניתוח והסיכויים לסיבוכים בניתוח, לאור קבוצת מדגם קטנה.

חולשות העבודה:

כמו כל עבודה רטרוספקטיבית, האפשרות של הטיה בשל דגימה לקויה קיימת ולא ניתנת לאומדן מדוייק. בנוסף, גודל המדגם הקטן יחסית של חולים עם נקז כיס מרה עלול לפגוע ביכולת הדיוק של המודלים של רגרסיה, והגדלת גודל המדגם עשוייה לשפר את יכולת הדיוק של המובהקות ועוצמת ההשפעה של ההתערבות על פרוגנוזה. שאלות אלה אמורות לבוא לפתרון במחקר פרוספקטיבי רנדומלי עם ריבוי מקרים של ניקוז כיס מרה.

לסיכום

בעבודה זו מצאנו כי החדרת נקז לכיס מרה בחולים על דלקת חדה של כיס המרה משנית לאבנים קשורה בפרוגנוזה ירודה יותר, משך אשפוז ארוך יותר, ותמותה רבה יותר בטווח של 30 יום ושנה מאז האשפוז. עוד נמצא כי לגיל החולים ולדירוג ASA השפעות רבות על פרוגנוזה רעה בחולים עם דלקת חדה של כיס המרה.

**References**

1. http://emedicine.medscape.com/article/171886-overview#a0156 Accessed on 06.05.2015 [↑](#endnote-ref-1)
2. Katz DS, Rosen MP, Blake MA, et al; and Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. ACR Appropriateness Criteria® right upper quadrant pain. Reston (VA): American College of Radiology (ACR); 2010: [↑](#endnote-ref-2)
3. Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, et al. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 ;20(1):1-7. [↑](#endnote-ref-3)
4. Lo CM, Liu CL, Fan ST, et al. Prospective randomized study of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. Ann Surg. Apr 1998;227(4):461-7. [↑](#endnote-ref-4)
5. Cox MR, Wilson TG, Luck AJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy for acute inflammation of the gallbladder. Ann Surg. Nov 1993;218(5):630-4. [↑](#endnote-ref-5)
6. Siddiqui T, MacDonald A, Chong PS, et al. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Am J Surg. Jan 2008;195(1):40-7. [↑](#endnote-ref-6)
7. Silberfein EJ, Zhou W, Kougias P, et al. Percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis in high-risk patients: experience of a surgeon-initiated interventional program. Am J Surg. Nov 2007;194(5):672-7. [↑](#endnote-ref-7)
8. Overby DW, Apelgren KN, Richardson W, Fanelli R. SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. Surg Endosc. Oct 2010;24(10):2368-86. [Guideline] [↑](#endnote-ref-8)
9. Viste A, Jensen D, Angelsen J, Hoem D. Percutaneous cholecystostomy in acute cholecystitis; a retrospective analysis of a large series of 104 patients. BMC Surg. 2015 Mar 8;15(1):17. [↑](#endnote-ref-9)
10. Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiazar AA, Naghshizadian R, Cohen JH, Naghshizadian I, Gilchrist BF, Farkas DT. Minimally invasive management of biliary tract injury following percutaneous nephrolithotomy. Nephrourol Mon. 2014 Sep 5;6(5):e19943 [↑](#endnote-ref-10)
11. Kamalapurkar D, Pang TC, Siriwardhane M, Hollands M, Johnston E, Pleass H, Richardson A, Lam VW. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculous cholecystitis is feasible and safe. ANZ J Surg. 2015 Feb 2. [↑](#endnote-ref-11)
12. Wang CH, Wu CY, Yang JC, Lien WC, Wang HP, Liu KL, Wu YM, Chen SC. Long-Term Outcomes of Patients with Acute Cholecystitis after Successful Percutaneous Cholecystostomy Treatment and the Risk Factors for Recurrence: A Decade Experience at a Single Center. PLoS One. 2016 Jan 28;11(1): Epub ahead of print [↑](#endnote-ref-12)
13. Popowicz A, Lundell L, Gerber P, Gustafsson U, Pieniowski E, Sinabulya H, Sjödahl K, Tsekrekos A, Sandblom G. Cholecystostomy as Bridge to Surgery and as Definitive Treatment or Acute Cholecystectomy in Patients with Acute Cholecystitis. Gastroenterol Res Pract. 2016; Epub 2015 Dec 29. [↑](#endnote-ref-13)
14. Hsieh YC, Chen CK, Su CW, Chan CC, Huo TI, Liu CJ, Fang WL, Lee KC, Lin HC. Outcome after percutaneous cholecystostomy for acute cholecystitis: a single-center experience. J Gastrointest Surg. 2012 Oct;16(10):1860-8. [↑](#endnote-ref-14)