

# Kirurško liječenje komplikacija kroničnog pankreatitisa

---

**Banić, Tea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:010796>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Tea Banić**

**Kirurško liječenje komplikacija kroničnog pankreatitisa**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za hepatobilijarnu kirurgiju i transplantaciju abdominalnih organa Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Hrvoja Silovskog, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis kratica:

**ALP** – alkalna fosfataza

**AP** – akutni pankreatitis

**CCK** – kolecistokinin

**CFTR** – engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

**CT** – kompjuterizirana tomografija

**CTRC** – engl. *chymotrypsin C*

**DAMP** – engl. *damage-associated molecular patterns*

**DM** – lat. *diabetes mellitus*

**DP** – distalna pankreatektomija

**dPFT** – direktni test procjene funkcije gušterače od engl. *direct pancreas function test*

**DPPHR** – resekcija glave gušterače uz očuvanje duodenuma od engl. *duodenal-preserving pancreatic head resection*

**DPP-4** – dipeptidil peptidaze 4

**ERCP** – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

**ESWL** – ekstrakorporalna litotripsija udarnim valom od engl. *extracorporeal shock wave lithotripsy*

**EUS** – endoskopski ultrazvuk

**FE** – fekalna elastaza

**GLP-1** – glukagonu sličan peptid-1

**HbA1c** – glikozilirani hemoglobin

**iPFT** – indirektni test procjene funkcije gušterače od engl. *indirect pancreas function test*

**KP** – kronični pankreatitis

**LPJ** – lateralna pankreatikojejunostomija

**MR** – magnetska rezonanca

**MRCP** – magnetska rezonanca s kolangiopankreatografijom

**NSAID** – nesteroidni protuupalni lijekovi od engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*

**PD** – pankreatikoduodenektomija

**PFT** – test procjene funkcije gušterače od engl. *pancreatic function tests*

**PPPD** – pankreatikoduodenektomija s očuvanjem pilorusa od engl. *pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy*

**PRSS1** – engl. *serine protease 1*

**SPINK1** – engl. *serine protease inhibitor kazal-type 1*

**TP** – totalna pankreatektomija

**TPIAT** – totalna pankreatektomija s autotransplantacijom stanica otočića gušterače od engl. *total pancreatectomy with islet autotransplantation*

**T3cDM** – tip 3c *diabetes mellitus*

**UZV** – ultrazvuk

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
3. ETIOLOGIJA .....	2
4. ETIOPATOGENEZA .....	4
5. KLINIČKA SLIKA.....	6
6. DIJAGNOSTIKA .....	7
6.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	7
6.2. Laboratorijska dijagnostika .....	7
6.3. Transabdominalni ultrazvuk.....	8
6.4. Kompjuterizirana tomografija .....	8
6.5. Magnetska rezonanca .....	9
6.6. Endoskopski ultrazvuk .....	10
6.7. Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija .....	11
7. KOMPLIKACIJE .....	13
8. KONZERVATIVNO LIJEČENJE.....	15
8.1. Opće mjere .....	15
8.2. Liječenje egzokrine insuficijencije gušterače .....	15
8.3. Liječenje endokrine insuficijencije gušterače .....	15
8.4. Liječenje boli.....	16
9. ENDOSKOPSKO LIJEČENJE .....	17
10. KIRURŠKO LIJEČENJE .....	18
10.1. Kirurško liječenje boli.....	18
10.1.1. Dilatirani pankratični vod.....	18
10.1.2. Nedilatirani pankreatični vod .....	19
10.2. Kirurško liječenje opstrukcija žučnih vodova .....	22
10.3. Kirurško liječenje stenozе duodenuma .....	22
10.4. Kirurško liječenje pseudociste gušterače .....	23
10.5. Kirurško liječenje tromboze lijenalne vene.....	23
11. ZAHVALA .....	24
12. POPIS LITERATURE .....	25
13. ŽIVOTOPIS .....	34

# SAŽETAK

## Kirurško liječenje komplikacija kroničnog pankreatitisa

Tea Banić

Kronični pankreatitis je bolest koja uzrokuje ireverzibilne upalne i fibrozne promjene parenhima gušterače te progresija bolesti dovodi do egzokrine i endokrine disfunkcije. Postoje brojni rizični čimbenici povezani s razvojem bolesti kao što su alkohol, pušenje, genetske mutacije i anatomske abnormalnosti gušterače, no kod dijela pacijenata etiologija ostaje nepoznata. Najčešće oboljevaju muškarci srednje životne dobi koji prekomjerno konzumiraju alkohol. Bol u području epigastrija je vodeći simptom, a progresija bolesti uzrokuje malapsorpciju, maldigestiju praćenu steatorejom te razvoj pankreatogenog dijabetesa. Zbog nespecifične kliničke slike i spore progresije bolesti postavljanje dijagnoze kroničnog pankreatitisa je složeno te se temelji na testovima procjene funkcije gušterače i slikovnim metodama kao što su transabdominalni UZV, CT, MR, EUS i ERCP. Zlatni standard u dijagnostici je EUS koji se može izvoditi u kombinaciji s testom egzokrine funkcije gušterače te se na taj način identificiraju rani oblici bolesti. Liječenje kroničnog pankreatitisa temelji se na liječenju komplikacija. Konzervativne metode su prva linija liječenja te su usmjerene na ublažavanje boli i liječenje egzokrine i endokrine insuficijencije. Određen broj pacijenata zahtijeva dodatno endoskopsko liječenje kako bi se ublažila bol i lokalne komplikacije. Ukoliko endoskopsko liječenje ne da odgovarajuće rezultate tada je metoda izbora kirurško liječenje. Cilj kirurškog liječenja je ublažavanje rekurentne boli, smanjenje morbiditeta, sprječavanje razvoja komplikacija te očuvanje egzokrine i endokrine funkcije gušterače. Kirurške tehnike je potrebno prilagoditi lokalizaciji bolesti te morfološkim karakteristikama gušterače. Metode izbora kod dilatacije glavnog pankreatičnog voda uključuju drenažu lateralnom pankreatikojejunostomijom po Puestowu ili kombinaciju djelomične resekcije i drenaže, tj. lateralnu pankreatikojejunostomiju s lokaliziranom resekcijom glave gušterače po Freyu. Ukoliko se patološke promjene nalaze u području glave, tada se predlaže cefalična pankreatikoduodenektomija po Whippleu, a ukoliko se nalaze u repu ili tijelu, distalna pankreatektomija. Kod difuzne zahvaćenosti parenhima potrebno je učiniti totalnu pankreatektomiju s autotransplantacijom stanica otočića gušterače.

**KLJUČNE RIJEČI:** kronični pankreatitis, kirurško liječenje, komplikacije, bol

# SUMMARY

## **Surgical treatment of complications of chronic pancreatitis**

Tea Banić

Chronic pancreatitis causes irreversible inflammatory and fibrotic changes in the pancreatic parenchyma, and the progression of the disease leads to exocrine and endocrine dysfunction. Numerous risk factors are associated with the development of the disease, such as alcohol consumption, smoking, genetic mutations, and anatomical abnormalities of the pancreas. Still, in some patients, the etiology remains unknown. Middle-aged men who consume alcohol excessively are the most affected. The leading symptom is pain in the epigastrium. Progression of the disease causes malabsorption, maldigestion accompanied by steatorrhea, and the development of pancreatogenic diabetes. Due to the non-specific clinical presentation and slow disease progression, the diagnosis of chronic pancreatitis is complex. It is based on pancreatic function assessment tests and imaging methods such as transabdominal ultrasound, CT, MRI, EUS, and ERCP. The gold standard in diagnostics is EUS, which can be performed in combination with an exocrine function test, thus identifying early stages of the disease. The treatment of chronic pancreatitis is based on the treatment of complications. Conservative methods are the first line of treatment aimed at alleviating pain and treating exocrine and endocrine insufficiency. However, some patients require additional endoscopic treatment to relieve pain and local complications. If endoscopic treatment does not give adequate results, surgical treatment is the method of choice. The goal of surgical treatment is to alleviate recurrent pain, reduce morbidity, prevent the development of complications, and preserve the exocrine and endocrine functions of the pancreas. Surgical techniques must be adjusted considering the disease's localization and the pancreas's morphological characteristics. The methods of choice for dilated pancreatic duct include drainage with lateral pancreaticojejunostomy or a combination of partial resection and drainage, i.e., lateral pancreaticojejunostomy with localized pancreatic head resection. If pathological changes are located in the head area, then cephalic pancreaticoduodenectomy is suggested, and if they are located in the tail or body, distal pancreatectomy is recommended. In the case of diffuse parenchyma involvement, a total pancreatectomy with autotransplantation of pancreatic islet cells is performed.

**KEYWORDS:** chronic pancreatitis, surgical treatment, complications, pain



# 1. UVOD

Pankreatitis je upalna bolest gušterače (lat. *pancreas*) koja se manifestira akutnim ili kroničnim oblikom (1).

Akutni pankreatitis (AP), lat. *pancreatitis acuta* je autodigestivna bolest (2). Incidencija AP se kreće od 13 do 45 na 100 000 stanovnika te je u novijim studijama primijećen njezin porast (3). Prezentira se jakim bolovima u gornjem abdomenu koji se šire u leđa. Bolovi su često praćeni mučninom i povraćanjem. Nastaje kao posljedica prerane aktivacije tripsinogena te oslobađanja proteaza koje uzrokuju razgradnju i nekrozu parenhima gušterače i okolnog tkiva (4). Najčešći rizični čimbenici za nastanak AP-a su žučni kamenci (38%) i prekomjerna konzumacija alkohola (36%) (5).

Kronični pankreatitis (KP), lat. *pancreatitis chronica* je kronična upalna bolest koja uzrokuje fibrozu i destrukciju egzokrinog tkiva gušterače (6). U konačnici, ireverzibilne strukturne promjene dovode do egzokrine i endokrine disfunkcije gušterače (7). Incidencija KP-a iznosi 10 na 100 000 stanovnika (8,9). KP je bolest koja se može različito prezentirati, a klinička slika ovisi o stupnju disfunkcije. U 80% slučajeva javlja se bol u gornjem abdomenu koja se pojačava postprandijalno (10). Bol i egzokrina insuficijencija vode do gubitka tjelesne težine, depresivnog sindroma te smanjene kvalitete života (11). Egzokrina insuficijencija uzrokuje steatoreju, deficit vitamina B12 i vitamina topljivih u mastima, dok endokrina disfunkcija uzrokuje hiperglikemiju (12). Izloženost rizičnim faktorima kao što su prekomjerna konzumacija alkohola i pušenje te mutacije određenih gena povećavaju rizik za nastanak KP-a (13). Uz bolest se vežu brojne komplikacije kao što su ciste i pseudociste, opstruktivna žutica uzrokovana benignom strikturom žučnih vodova, sekundarna bilijarna ciroza, duodenalna stenoza, tromboza lijenalne i portalne vene koja vodi do segmentalne portalne hipertenzije te ascites (14). KP uzrokuje smanjenje kvalitete života i skraćenje očekivanog životnog vijeka zbog brojnih komplikacija i povećanog rizika za nastanak karcinoma gušterače (15).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Od KP-a najčešće obolijevaju muškarci srednje životne dobi koji prekomjerno konzumiraju alkohol. Incidencija KP-a varira 4,4–14 na 100 000 stanovnika s prevalencijom 36,9–52,4 na 100 000 stanovnika (16). Muškarci obolijevaju 1,5–4,6 puta češće nego žene (17). Medijan preživljenja iznosi 20 godina (18). U zapadnim zemljama 80% slučajeva KP-a je uzrokovano prekomjernom konzumacijom alkohola (19). S druge strane, u južnoj Indiji prevladava teški kronični kalcificirajući pankreatitis uzrokovan malnutricijom i konzumacijom kasave (20).

## 3. ETIOLOGIJA

Specifični etiološki faktori za razvoj KP-a su alkohol, pušenje, genetika, anatomske abnormalnosti i opstruktivni poremećaji. Unatoč razvoju medicinske genetike i tehnologije, u nekih pacijenata etiologija KP-a ostaje nepoznata.

Smatra se da je alkohol vodeći uzrok KP-a te je utvrđeno da je alkoholna etiologija prisutna u oko 80% slučajeva. Nakon epizode AP-a povezanog s alkoholom, rizik od progresije u KP bio je oko 14% uz potpunu ili povremenu apstinenciju konzumacije alkohola, 23% uz smanjenje količine, ali svakodnevnu konzumaciju alkohola te 41% ukoliko nije došlo do promjene u konzumaciji alkohola (21).

Pušenje i konzumacija alkohola su koegzistirajuća ponašanja te sinergistički mogu dovesti do razvoja KP-a (22). Pušenje manje od jedne kutije cigareta dnevno dvostruko povećava rizik za razvoj KP-a, dok pušenje jedne ili više kutija cigareta trostruko povećava rizik (23). Pušenje također povećava rizik za razvoj karcinoma gušterače s relativnim rizikom od 15,6 za pušače u odnosu na nepušače (24).

Genetske mutacije i polimorfizmi gena kao što su PRSS1, SPINK1 i CTSC mogu uzrokovati oštećenje tako što dovode do prijevremene ili pojačane aktivacije tripsinogena (25–27). CFTR gen je glavni regulator izlučivanja bikarbonata u vod gušterače te njegova mutacija dovodi do razvoja bolesti (28). Okolišni čimbenici poput konzumacije alkohola i pušenja mogu uzrokovati CFTR disfunkciju (29).

*Pancreas divisum* kao anatomska anomalija može dovesti do razvoja KP-a te je učestaliji u osoba koje imaju CFTR mutaciju (30). Opstrukcija voda zbog upalnih striktura, žučnog kamenca ili malignog procesa može dovesti do kroničnog opstruktivnog pankreatitisa.

TIGAR-O je sustav koji klasificira rizične čimbenike povezane s razvojem KP. Rizični čimbenici su podijeljeni u šest kategorija te su prikazani u Tablici 1 (31).

**Tablica 1.** TIGAR-O klasifikacija rizičnih čimbenika (Verzija 1.0). Prema: Etemad, B. i sur. (2001) (32).

<b>Toksično-metabolički</b>	Alkohol Duhan Hiperkalcemija Hiperlipidemija Kronična bubrežna bolest Lijekovi Toksini
<b>Idiopatski</b>	Rani početak Kasni početak Tropski
<b>Genetski</b>	Autosomno dominantni <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kationski tripsinogen (mutacije kodona 29 i 122)</li> </ul> Autosomno recesivno/modificirani geni <ul style="list-style-type: none"> <li>• CFTR mutacija</li> <li>• SPINK1 mutacija</li> <li>• Kationski tripsinogen (mutacija kodona 16, 22, 23)</li> <li>• Manjak <math>\alpha</math>1-antitripsina</li> </ul>
<b>Autoimuni</b>	Izolirani autoimuni kronični pankreatitis Sindromski autoimuni kronični pankreatitis
<b>Rekurentni i teški akutni pankreatitis</b>	Postnekrotični Rekurentni akutni pankreatitis Vaskularne bolesti/ishemija Postradijacijski
<b>Opstruktivni</b>	<i>Pancreas divisum</i> Poremećaji Oddijevog sfinktera Opstrukcija voda (npr. tumorom) Periampularne duodenalne ciste Posttraumatski ožiljci voda gušterače

## 4. ETIOPATOGENEZA

Kronični pankreatitis je sporo razvijajuća bolest koja započinje oštećenjem stanica te je praćena upalom i fibrozom.

Acinusne stanice čine većinu tkiva gušterače, a njihova je funkcija sinteza i izlučivanje probavnih enzime u pankreatične vodove. Alkohol uzrokuje oštećenje acinusnih stanica putem svojih metabolita kao što su acetaldehid i etilni esteri masnih kiselina, dok pušenje uzrokuje nakupljanje metabolita nitrozamina koji također uzrokuju oštećenje stanica (33).

Ozljeda acinusnih stanica uzrokuje upalu posredovanu DAMP (engl. damage-associated molecular patterns) molekulama, dok nuklearni faktor  $\kappa$ B pokreće kaskadnu reakciju upale (34,35). Upalu prvenstveno potiče urođena imunost te prevladavaju makrofazi (36).

Stelatne stanice gušterače se nalaze u egzokrinom i endokrinom tkivu gušterače te čine 7% parenhima (37). Stelatne stanice aktivirane od strane imunološkog sustava su medijatori kronične upale koja uz opetovanu izloženost parenhima toksičnim metabolitima vodi do progresije fibroze (38). Fibroza gušteračinih vodova dovodi do fokalnih striktura s proksimalnom dilatacijom vodova. Kamenci unutar vodova nastaju sekundarno kao posljedica zastoja sekreta te kalcifikacije proteinskih čepova. Kronična upala i opstrukcija vodova uzrokuje atrofiju parenhima koja može dovesti do pankreasne insuficijencije.

Postoji nekoliko patofizioloških hipoteza o nastanku KP-a. Jedna od hipoteza je nekrotično-fibrozna hipoteza koja objašnjava nastanak KP kao progresiju iz akutnog pankreatitisa u rekurentno akutni te konačno u kronični pankreatitis (39). Ponavljajuće akutne upale uzrokuju oštećenje parenhima gušterače te fibrozu. Druga je opstruktivna hipoteza u kojoj zbog hipersekrecije i taloženja proteina dolazi do formiranja proteinskih čepova unutar gušteračinih vodova (40). Jedan od uzroka taloženja proteina mogu biti ranije spomenuti disfunkcionalni CFTR kanali zbog toksičnih metabolita alkohola ili mutacija CFTR gena (41). Opstrukcija u konačnici dovodi do disfunkcije i atrofije acinusnih stanica.

Kronična bol u truhu je glavni simptom KP-a, no etiologija nastanka je još nejasna. Za vrijeme upale oslobađaju se DAMP-ovi koji aktiviraju mastocite i trombocite rezultirajući prijenosom nociceptivnih signala u centar za bol u mozgu (10). Karakteristika boli se razlikuje ovisno o težini KP-a. Ukoliko se razvija opstrukcija unutar vodova zbog striktura ili kamena unutar pankreatičnog voda, bol se javlja zbog naglog porasta tlaka unutar voda. Ukoliko nema

strukturalnih komplikacija ili dokaza upale, a prisutna je kontinuirana bol, tada se radi o neuropatskoj boli (42). Tijekom vremena može se razviti periferna i/ili središnja senzibilizacija karakterizirana hiperreaktivnošću neurona zbog ozljede aferentnog nociceptivnog receptora (43). To može biti uzrok kontinuirane boli neovisno o perifernom nociceptivnom unosu. Histološki je vidljivo povećanje gustoće i volumena intrapankreatičnih živaca te promjena debljine moždane kore (44).

## 5. KLINIČKA SLIKA

Kronični pankreatitis je bolest s različitom kliničkom prezentacijom koja ovisi o stadiju bolesti te može biti životno ugrožavajuća. Bol je glavni simptom te se javlja u više od 80% slučajeva, međutim 20% pacijenata neće osjećati bol, ali će imati znakove egzokrine i endokrine insuficijencije (45). Bol može biti različitog karaktera i intenziteta. Dominantno prevladava bol u epigastriju, tupog karaktera te se širi u leđa (46). Pogoršava se postprandijalno, a smanjuje gladovanjem što je razlog gubitka tjelesne težine. Ukoliko bolest zahvati više od 90% egzokrinog parenhima gušterače javlja se malapsorpcija i maldigestija praćena steatorejom (7). Deficit liposolubilnih vitamina (A, D, E i K) i malapsorpcija proteina uzrokuju osteoporozu, poremećaje koagulacije i gubitak težine (47). Endokrina insuficijencija se javlja nekoliko godina nakon egzokrine i to u obliku šećerne bolesti (lat. *diabetes mellitus*, DM) (48). Radi se o pankreatogenom dijabetesu, tipu 3c, koji zahtjeva inzulin (T3cDM) (49). On se razlikuje od tipa 1 i 2 jer ne dolazi do oslobađanja polipeptida gušterače nakon ingestije hrane (50).

U stadiju uznapredovalog KP-a, zbog razvoja komplikacija i ireverzibilnih promjena parenhima, mogu se pojaviti simptomi opstrukcije žučnih vodova kao što su ikterus i kolangitis (13). Oni u konačnici mogu dovesti do razvoja sekundarne bilijarne ciroze.

Oko 70% pacijenata kod kojih je dijagnosticiran KP imalo je najmanje jednu epizodu AP-a, dok njih 50% ima rekurentno akutni pankreatitis (51). Pacijenti koji su razvili KP prije 35. godine života i čiji KP ima alkoholnu etiologiju imaju veću šansu da će se bolest prezentirati bolovima u trbuhu te da će imati barem jednu epizodu AP-a (10). Za razliku od KP-a, u AP-u se uz bolove u epigastriju koji se šire u leđa još javljaju mučnina i povraćanje (52).

## 6. DIJAGNOSTIKA

### 6.1. Anamneza i fizikalni pregled

Postavljanje dijagnoze KP-a je složeno te je uz slikovne metode i funkcionalne testove gušterače nužno uzeti u obzir i izloženost rizičnim čimbenicima te genetsku predispoziciju (53). Stoga je prvo potrebno uzeti detaljnu anamnezu i napraviti fizikalni pregled. Iz anamneze je potrebno saznati o izloženosti rizičnim čimbenicima kao što su prekomjerna konzumacija alkohola (>80 g/dan) i pušenje, genetskoj predispoziciji (obiteljska anamneza), lokalizaciji i karakteru boli (54). Također je važno saznati postojanje steatoreje i deficijencije vitamina te je li osoba ranije imala epizodu AP-a.

### 6.2. Laboratorijska dijagnostika

U KP-u serumske razine amilaza i lipaza su blago povišene ili normalne, a razlog je fibroza i gubitak egzokrine funkcije tkiva gušterače (7). Povišene razine serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) ukazuju na kompresiju intrapankreasnog žučnog voda (47). Razlog može biti fibroza, edem ili karcinom gušterače kao najteža komplikacija. Ukoliko dođe do endokrine insuficijencije, glukoza u serumu natašte će biti povišena (55). U rijetkim slučajevima povećane razine triglicerida mogu uzrokovati KP. Rijedak uzrok je i hiperkalcemija u čijoj se pozadini nalazi hiperparatireoidizam.

Testove za procjenu funkcije gušterače (PFT, eng. pancreatic function tests) potrebno je napraviti kod svih osoba kojima je dijagnosticiran KP (54). Važno je utvrditi stupanj egzokrine disfunkcije radi odgovarajućeg liječenja i boljeg ishoda. Funkcija gušterače se može procijeniti direktnim i indirektnim metodama. Direktni test procjene funkcije gušterače (dPFT) je metoda koja zahtjeva hormonsku stimulaciju gušterače kolekistokininom (CCK) ili infuzijom sekretina te invazivno prikupljanje duodenalnog sadržaja (56). Direktni sekretinsko-kolecistokininski test je zlatni standard u dijagnostici KP-a, ali se u kliničkoj praksi zbog svoje složenosti danas rijetko izvodi. Danas se izvodi jednostavniji test kod kojeg se pri endoskopiji mjeri koncentracija bikarbonata iz duodenalnog soka. Indirektni test procjene funkcije gušterače (iPFT) je neinvazivna metoda koja ne zahtjeva hormonsku stimulaciju gušterače te uključuje mjerenje serumskog tripsinogena, fekalne elastaze (FE), kvantitativnu ili kvalitativnu fekalnu

mast i koeficijent apsorpcije masti (57). Ukoliko je serumski tripsinogen manji od 20 pg/dl to nam govori u prilog KP-a (32). FE je enzim kojeg luči gušterača i nalazi se u stolici. Koncentracija FE u stolici manja od 50 ug/dl upućuju na egzokrinu insuficijenciju gušterače (58). Koeficijent apsorpcije masti je zlatni standard indirektno procjene funkcije gušterače. Zahtjeva da pacijent bude pet dana na dijeti te ne smije unijeti više od 100g masti na dan. Stolica za analizu se skuplja zadnja tri dana. Koeficijent apsorpcije masti se smatra patološkim ako je manji od 93% (59). iPFT je dijagnostički ograničavajuća jer ovaj oblik testiranja postaje osjetljiv tek u kasnoj fazi bolesti kada je steatoreja već prisutna i kada je uništeno 70-90% parenhima gušterače (60). dPFT ima veću osjetljivost te može detektirati egzokrinu disfunkciju gušterače u ranijim fazama.

### **6.3. Transabdominalni ultrazvuk**

Transabdominalni ultrazvuk (UZV) je jednostavna, neinvazivna, lako dostupna i jeftina slikovna metoda koja se koristi dijagnostičkoj obradi pacijenta sa sumnjom na KP. Klasični nalaz KP-a na transabdominalnom UZV-u uključuje proširene i nepravilne vodove gušterače, kalcifikate, atrofiju žljezdanog parenhima, ciste, pseudociste i promjene ehogenosti žljezdanog parenhima (61). Senzitivnost transabdominalnog UZV-a iznosi 67%, a specifičnost 98% no nedostatak mu je subjektivnost same metode (62). Također, transabdominalnim pristupom je teško vizualizirati sve dijelove gušterače zbog njezinog retroperitonealnog položaja.

### **6.4. Kompjuterizirana tomografija**

Kompjuterizirana tomografija (CT, engl. *computed tomography*) s kontrastom je neinvazivna, ionizirajuća slikovna metoda koja se inicijalno koristi u dijagnostici KP-a. Optimalna je za dijagnostiku ranijeg stadija KP-a i malih kalcifikata. Najčešće opisane promjene KP-a na CT-u su atrofija parenhima gušterače (54%), kalcifikacije u parenhimu (88%) i dilatirani vodovi gušterače (68%) (63). Prednost CT je sposobnost vizualizacije komplikacija KP-a kao što su pseudociste, tromboza lijenalne vene, prisutnost pankreatikopleuralne fistule, arterijske pseudoaneurizme te neoplazme gušterače (64). Senzitivnost CT-a u dijagnostici KP-a iznosi 78%, a specifičnost 91% (62). Na temelju težine morfoloških promjena parenhima gušterače,



KP se može podijeliti u 5 grupa prema modificiranoj Cambridge klasifikaciji prikazanoj u Tablici 2 (65).

**Tablica 2.** Cambridge klasifikacija modificirana za CT. Prema: Nordaas, I. K. i sur. (2021) (65).

Cambridge klasifikacija	CT nalaz
<b>0 – nema bolesti</b>	Nema abnormalnih znakova
<b>1 – nepouzdana</b>	Ne može se razgraničiti na CT-u trenutnim metodama
<b>2 – blaga</b>	<p>≥ 2 sljedećih promjena:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dijametar glavnog gušteračinog voda 2-4 mm</li> <li>• Heterogena struktura parenhima</li> <li>• Male cistične promjene (&lt;10 mm)</li> <li>• Nepravilnost voda (varijacije 1-2 mm)</li> <li>• 3 ili više patoloških bočnih vodova</li> </ul> <p>(Isključni kriterij: blago povećanje gušterače)</p>
<b>3 – umjerena</b>	Sve promjene navedene pod 2 i patološki proširen glavni vod (> 4mm)
<b>4 – teška</b>	<p>Jedna od promjena navedenih pod 2 ili 3 uz jednu ili više sljedećih promjena:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cistične strukture ( ≥ 10 mm)</li> <li>• Kalcifikacije parenhima</li> <li>• Defekti intraduktalnog punjenja</li> <li>• Opstrukcija voda (strikture)</li> <li>• Teške nepravilnosti voda (varijacije &gt; 2 mm)</li> </ul>

## 6.5. Magnetska rezonanca

Magnetska rezonanca (MR) s ili bez kolangiopankreatografije je neionizirajuća slikovna metoda koja se koristi u dijagnostici KP. Prednost magnetske rezonance s kolangiopankreatografijom (MRCP) je mogućnost boljeg prikazivanja abnormalnosti sustava gušteračnih vodova, kao što su strikture, dilatacije i nepravilnosti stijenke vodova (66). Intravenskom primjenom sekretina povećava se osjetljivost MRCP-a za dijagnostiku KP-a sa 77% na 89% i omogućuje se kvantifikacija egzokrine funkcije gušterače (67). MRCP može

prikazati parenhimske promjene gušterače i u ranoj fazi bolesti, prije nego se razviju nepravilnosti vodova i kalcifikati (68).

## 6.6. Endoskopski ultrazvuk

Endoskopski ultrazvuk (EUS) je najosjetljivija dijagnostička metoda u otkrivanju KP-a, ali se zbog svoje invazivnosti ne koristi kao dijagnostički test prve linije (69). Pomoću EUS-a se mogu prikazati početne promjene u parenhimu i vodovima gušterače, prije nego što to prikažu CT, MR i funkcionalni testovi. Najbolje se opažaju promjene kao što su dilatacije vodova, kalcifikacije, lobularnost gušterače i prisutnost parenhimskih cista (70). Kriteriji potrebni za dijagnozu kroničnog pankreatitisa na temelju EUS-a poznati su kao Rosemontovi kriteriji, prikazani u Tablici 3 i 4 (71). EUS se može koristiti istovremeno u kombinaciji s testom egzokrine funkcije te se na taj način može poboljšati dijagnostički učinak. Istraživanja pokazuju da osjetljivost u tom slučaju iznosi 100% (72). Endoskopski test funkcije gušterače može identificirati rane oblike kroničnog pankreatitisa s egzokrinom disfunkcijom uz nepostojanje morfoloških promjena gušterače (73). Za objektivno mjerenje fibroze parenhima gušterače, kao odraz njegove elastičnosti, koristi se EUS elastografija (74). Elastografija još nije dio dijagnostičkog algoritma u otkrivanju KP-a.

**Tablica 3.** Rosemont kriteriji za dijagnozu kroničnog pankreatitisa. Prema: Mann, R. i sur. (2021) (71).

Kriterij		Parenhim	Vodovi
Glavni	Glavni A	Hiperehogena žarišta sa zasjenjenjem	Kamenci u glavnom vodu gušterače
	Glavni B	Lobulacije u obliku saća	
Sporedni		Lobulacije koje nisu u obliku saća	Nepravilni glavni vod gušterače
		Hiperehogena žarišta bez zasjenjenja	Proširene bočne grane
		Ciste	Prošireni glavni vod gušterače
		Hiperehogene linije	Hiperehogeni rub glavnog gušteračinog voda

**Tablica 4.** Klasifikacija pacijenata na temelju Rosemont kriterija. Prema: Mann, R. i sur. (2021) (71).

Nema bolesti	Sumnja na KP	Ukazuje na KP	U skladu s KP-om
< 3 sporednih, bez glavnih	3 ili 4 sporedna, bez glavnih ILI Glavni B $\bar{\neq}$ < 3 sporedna	1 glavni A s < 3 sporedna ILI 1 glavni B s $\geq$ 3 sporedna ILI $\geq$ 5 sporednih	1 glavni A s $\geq$ 3 sporedna ILI 1 glavni A i 1 glavni B ILI 2 glavna A

## 6.7. Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) je invazivni zahvat koji omogućava vizualizaciju vodova gušterače, ali ne i njezinog parenhima. ERCP se sve rjeđe koristi u dijagnostici KP-a zbog sve veće dostupnosti slikovnih metoda kao što su CT, MR i EUS te zbog rizika od razvoja komplikacija. Uloga ERCP-a postala je uglavnom terapijska te se koristi u liječenju komplikacija KP-a. Njegovo mjesto u dijagnostičkom algoritmu KP-a je rezervirano za pacijente čija dijagnoza ostaje upitna unatoč obavljenim neinvazivnim i minimalno invazivnim pretragama (75). Senzitivnost ERCP-a iznosi 82%, a specifičnost 94% (62). Cambridge kriteriji su prihvaćeni kriteriji za dijagnozu KP-a, a temelje se na nalazu pankreatograma glavnog voda i njegovih bočnih ogranaka te su prikazani u Tablici 5 (76). Na temelju anomalije vodova koji su vizualizirani na pankreatogramu, ovaj sustav bodovanja klasificira nalaze kao normalne, nepouzdana, blage, umjerene ili teške. Ograničenje ERCP-a kao dijagnostičke pretrage je nemogućnost vizualizacije parenhima gušterače i razlikovanja promjena povezanih sa starošću od onih koji su povezani s KP-om (77).

**Tablica 5.** Cambridge klasifikacija temeljena na ERCP nalazu. Prema: Kalmin, B. i sur. (2011) (76).

<b>Cambridge klasifikacija</b>	<b>ERCP nalaz</b>
<b>0 – nema bolesti</b>	Vizualizacija cijelog sustava vodova s ravnomjernim punjenjem bočnih ogranaka bez zamućenja acinusa, s normalnim glavnim vodom i normalnim bočnim granama.
<b>1 - nepouzdana</b>	Normalni glavni vod 1 – 3 abnormalne bočne grane
<b>2 - blaga</b>	Normalni glavni vod > 3 abnormalne bočne grane
<b>3 - umjerena</b>	Prošireni glavni vod s nepravilnošću > 3 abnormalne bočne grane Male ciste (< 10 mm)
<b>4 - teška</b>	Velike ciste (>10 mm) Velika nepravilnost glavnog pankreasnog voda Intraduktalni kamenac Striktura Opstrukcija s teškim proširenjem

## 7. KOMPLIKACIJE

Trenutno ne postoji terapija koja modificira tijek bolesti, stoga se liječenje KP-a sastoji od liječenja komplikacija bolesti.

Bol u abdomenu se javlja u 80% pacijenata. Najčešće se opisuje kao bol u području epigastrija sa širenjem u leđa. Radi se o konstantnoj boli (rjeđe intermitentnoj) koja se povezuje sa smanjenom kvalitetom života (15). Morfološke promjene parenhima ne koreliraju s različitim obrascima boli (78). Uzrok boli kod KP-a povezan je s ishemijom parenhima koja je uzrokovana ozljedom acinusnih stanica ili opstrukcijom pankreatičnog voda (79).

T3cDM je česta komplikacija KP-a s prevalencijom od 40% (80). Prvi simptomi DM-a se razviju nekoliko godina nakon početka bolesti te će ih tijekom života razviti 80% pacijenata (49). Zbog visoke prevalencije T3cDM-a preporučuje se godišnji probir. Čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj DM-a u osoba s KP-om su odsutnost boli, duže trajanje bolesti, pušenje te povećanje visceralnog masnog tkiva (81).

Egzokrina insuficijencija gušterače se odnosi na neadekvatnu proizvodnju i lučenje enzima za probavu hranjivih tvari. Simptomi blage egzokrine insuficijencije uključuju nelagodu u trbuhu i nadutost, dok teške mogu uzrokovati steatoreju i gubitak težine. Egzokrina insuficijencija se javlja nakon više od desetljeća od početka bolesti. Razlog tome je velika rezerva egzokrinog dijela gušterače, no u konačnici pogađa više od 70% pacijenata s KP-om (45).

Prevalencija osteoporoze i osteopenije kod pacijenta s KP-om iznosi 65% te je kod tih pacijenata povećan rizik od nastanka patoloških prijeloma (82). Rizični faktori uključuju pušenje, prekomjernu konzumaciju alkohola te nedostatak vitamina D.

Studije pokazuju da su pacijenti s KP-om pod povećanim rizikom za razvoj karcinoma gušterače koji je ujedno i najteža komplikacija bolesti (83). Nastaje kao posljedica kronične upale koja dovodi do hiperproliferacije stelatnih stanica. Prevalencija iznosi 4-5% (84). Rizik dodatno povećavaju rana pojava T3cDM i pušenje (85).

Pseudocista gušterače je česta anatomska komplikacija koja se javlja u 10-40% pacijenata (86). Ovisno o veličini i položaju može uzrokovati bilijarnu ili duodenalnu opstrukciju. Opstrukcija se također može razviti i sekundarno zbog upale i fibroze u području glave gušterače (87).

Tromboza portalne, lijenalne ili gornje mezenterične vene može se razviti u 20% pacijenata (88). Smatra se da nastaje kao posljedica lokalne upale u blizini vaskularnih struktura.

## 8. KONZERVATIVNO LIJEČENJE

### 8.1. Opće mjere

Pacijentima s KP-om se savjetuje prestanak pušenja i konzumacije alkohola (89). Na taj način odgodit će se daljnja progresija bolesti te će jednom dijelu bolesnika dovesti do ublažavanja bolova. Pacijentima se također preporučuje uzimanje manjih obroka s niskim udjelom masti te adekvatna hidracija. Zbog deficijencije vitamina topljivih u mastima, često je potrebna njihova nadoknada.

### 8.2. Liječenje egzokrine insuficijencije gušterače

Nadomjesna terapija enzimima gušterače zamjenjuje postprandijalnu egzokrinu funkciju gušterače. Komercijalni proizvodi enzima gušterače sadržavaju od 3000 do 40 000 jedinica lipaze po kapsuli ili tableti. Preporučena minimalna doza iznosi od 36 000 do 50 000 jedinica i uzima se s prvim zalogajem svakog glavnog obroka te još 24 000 do 25 000 jedinica po međuobroku (90). Procjenjuje se da 10% normalne proizvodnje lipaze, koja iznosi oko 90 000 jedinica za svaki obrok, može ispraviti steatoreju i maldigestiju (91). Punih 90 000 jedinica neće biti potrebno ukoliko je preostali dio gušterače zadržao egzokrinu funkciju.

### 8.3. Liječenje endokrine insuficijencije gušterače

Bolesnici s T3cDM-om imaju povećan rizik za razvoj hipoglikemije uzrokovane liječenjem. Razlog je nedostatak proturegulacijskih hormona kao što su glukagon i polipeptidi gušterače (49). Inzulin je često lijek izbora, ali kod blage hiperglikemije ( $HbA1c < 8\%$ ) preporučuje se metformin. Osim učinka na glukozu, kliničke studije su pokazale da metformin smanjuje rizik od razvoja raka gušterače kod osoba s KP-om koje su razvile dijabetes (92). Analozii GLP-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*) i inhibitori DPP-4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4*) nisu dovoljno proučeni kao terapija u KP-u te se izbjegavaju zbog rizika za nastanka AP-a.

## 8.4. Liječenje boli

Prva linija liječenja boli su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs , engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) i paracetamol (93). Ukoliko se ne postigne adekvatna analgezija potrebno je prijeći na kratkodjelujuće opioidne analgetike kao što je tramadol. Uz opioidne analgetike u terapiju se dodaju triciklički antidepresivi, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI, engl. *selective serotonin reuptake inhibitors* ) te antikonvulzivi kao što su pregabalin i gabapentin. Njihova primjena pokazala je učinkovitost u liječenju visceralne i neuropatske boli te smanjenje potrebe za opioidima. Dugodjelujući opioidi bi se trebali razmatrati kao terapijska opcija tek ako uz redovito uzimanje prethodnih terapijskih opcija bol nije kupirana (94).

U terapiji boli mogu se koristiti i antioksidansi. Mehanizam njihovog djelovanja temelji se na inhibiciji nociceptivnog signaliziranja te smanjenju oksidativnog stresa, no studije su pokazale da je učinak na bol malen (95). U antioksidativnoj terapiji se koristi kombinacija vitamina E i C, beta-karotena i metionina.

Primjena enzima gušterače može smanjiti bol u pacijenata s egzokrinom insuficijencijom na način da povećane doze gušteračnih proteaza u duodenumu smanjuju razinu CCK-a što dovodi do smanjene stimulacije gušterače.

Blok pleksusa celijakusa je metoda liječenja kod pacijenata s refrakternom boli koja ne odgovara na analgetsku terapiju i endoskopsko liječenje. Izvodi se na način da se injekcija anestetika bupivakaina i steroida ubrizga u područje pleksusa celijakusa pod kontrolom CT-a ili EUS-a (96). Ublažavanje boli tom metodom je postignuto u 60% pacijenata (97). Analgetski učinak traje od tri do šest mjeseci te je postupak potrebno ponavljati.



## 9. ENDOSKOPSKO LIJEČENJE

Endoskopsko liječenje je metoda izbora kod pacijenata s dilatiranim pankreatičnim vodom čiji uzrok može biti striktura ili kamenac unutar voda. ERCP ima za cilj uspostaviti drenažu voda različitim tehnikama kao što su sfinkterotomija, ekstrakcija kamenaca, dilatacija strikture ili postavljanje stenta (98). Za fragmentiranje velikih kamenaca može se upotrijebiti intraduktalna ili ekstrakorporalna litotripsija udarnim valom (ESWL, engl. *extracorporeal shock wave lithotripsy*) (99). Samo endoskopsko liječenje je teže izvedivo ukoliko se kamenac ili striktura nalaze u tijelu, a neizvedivo ukoliko se nalaze u repu gušterače.

Kod pacijenata s težim oblikom bolesti prednost se daje endoskopskim metodama liječenja zbog manje invazivnosti u usporedbi s kirurškim. Studije su pokazale da je kirurško liječenje KP-a uspješnije od endoskopskog u postizanju trajnog ublažavanja boli i da rana kirurška intervencija može pridonijeti očuvanju funkcije gušterače (100).

## 10. KIRURŠKO LIJEČENJE

Cilj kirurškog liječenja je ublažiti rekurentnu abdominalnu bol, izliječiti i spriječiti razvoj komplikacija povezanih s bolesti te očuvati funkciju gušterače.

### 10.1. Kirurško liječenje boli

U 40 do 75% slučajeva konzervativno i endoskopsko liječenje ne daju zadovoljavajuće rezultate te je potrebna kirurška intervencija (101).

#### 10.1.1. Dilatirani pankratični vod

Dilatacija glavnog voda gušterače ( $\geq 7$  mm) nastaje kao rezultat opstrukcije koja dovodi do povećanja tlaka unutar voda i bolnosti. Kirurško liječenje dilatacije pankreatičnog voda uključuje drenažu lateralnom pankratikojejunostomijom po Puestowu te kombinaciju djelomične resekcije gušterače i drenaže tj. lateralnu pankreatikojejunostomiju s lokaliziranom resekcijom glave gušterače po Freyu.

##### 10.1.1.1. Lateralna pankreatikojejunostomija

Lateralna pankreatikojejunostomija (LPJ), poznata kao metoda po Puestowu, razvijala se tijekom nekoliko desetljeća. Puestow i Gillesby su 1957. prvi put izveli retrogradnu drenažu gušterače na ljudima, a 1960. su Parington i Rochelle modificirali metodu po Puestowu te je ona danas najčešće izvođena drenažna operacija (102). LPJ uključuje uzdužno otvaranje voda gušterače s anteriorne strane. U proksimalnom dijelu potreban je dodatan oprez kako ne bi došlo do ozljede gastroduodenalne i pankreatikoduodenalne arterije. Nakon što je vod otvoren potrebno ga je pregledati i ukloniti uzrok opstrukcije. Zatim se radi latero-lateralna anastomoza otvorenog voda s vijugom tankog crijeva izoliranom po Rouxu. Komplikacije se javljaju u 30% slučajeva te uključuju intraoperativno i postoperativno krvarenje te popuštanje anastomoze (103). Retrospektivne studije pokazuju da do smanjenja boli dolazi kod 48 do 91% pacijenata (104,105).

### 10.1.1.2. Lateralna pankreatikojejunostomija s lokaliziranom resekcijom glave gušterače

Lateralna pankreatikojejunostomija s lokaliziranom resekcijom glave gušterače je metoda koju su Frey i Smith opisali 1987. godine. Pojava rekurentne abdominalne boli nakon LPJ-a nastaje kao rezultat nepotpunog otvaranja glavnog voda u području glave gušterače i fibrozno promijenjenog parenhima tog područja. Stoga metoda po Freyu uključuje uzdužno otvaranje glavnog voda gušterače od repa prema glavi i uncinarnom nastavku gušterače (106). Zatim se ekscidira fibrozno promijenjen parenhim u području glave bez transekcije vrata guštera. Anastomoza se radi s vijugom tankog crijeva izoliranom po Rouxu (107).

## 10.1.2. Nedilatirani pankreatični vod

Pacijentima s malim promjerom glavnog voda gušterače (<6 cm) preporučuje se resekcija ovisno o anatomske lokalizaciji bolesti. Ukoliko se patološke promjene nalaze u području glave predlaže se cefalična pankreatikoduodenektomija, a ako se nalaze u tijelu ili repu distalna pankreatektomija. Ukoliko patološke promjene difuzno zahvaćaju parenhim gušterače potrebno je učiniti totalnu pankreatektomiju s autotransplantacijom stanica otočića gušterače.

### 10.1.2.1. Cefalična pankreatikoduodenektomija

Whipple je 1946. godine opisao pankreatikoduodenektomiju (PD) kao metodu liječenja KP-a (108). PD je metoda izbora kod pacijenta s KP-om gdje bolest dominantno zahvaća glavu gušterače s prisutnom bilijarnom ili duodenalnom opstrukcijom te kod postojanja upalne mase u području glave kod koje ne možemo isključiti malignu etiologiju. PD-a metodom po Whippleu uključuje resekciju glave gušterače zajedno s duodenumom, antrektomiju te kolecistektomiju. Za uspostavu gastrointestinalnog kontinuiteta i pankreatikobilijarnu drenažu potrebno je formirati pankreatikojejunalnu, hepatikojejunalnu i gastroenteralnu anastomozu. PD je trajno ublažio bol u 75-85% pacijenata sa stopom komplikacija manjom od 40% i sa smrtnošću ispod 5% (109).

### 10.1.2.2. Pankreatikoduodenektomija s očuvanjem pilorusa

Pankreatikoduodenektomija s očuvanjem pilorusa (PPPD, engl. *pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy*) ili modificirana operacija po Whippleu s očuvanjem pilorusa je identična standardnoj PD metodi po Whippleu uz očuvanje antruma te formiranje duodenojejunalne anastomoze. Očuvanje neurovaskularne opskrbe pilorusa i prvog segmenta duodenuma bitno je za uspjeh PPPD-a. PPPD u sklopu kroničnog pankreatitisa povezuje se sa stopom komplikacija od 20-50% (110). Najčešća komplikacija je odgođeno pražnjenje želuca koje se javlja u 30% pacijenata nakon PPPD-a, a u 13% nakon klasične Whippleove operacije (111).

### 10.1.2.3. Resekcija glave gušterače uz očuvanje duodenuma

Resekciju glave gušterače uz očuvanje duodenuma (DPPHR, engl. *duodenal-preserving pancreatic head resection*) prvi je opisao Beger 1980. godine, a sastojala se od subtotalne resekcije glave gušterače s transekcijom vrata na razini koja prekriva portalnu i gornju mezenteričnu venu. Sačuvan je parenhima glave gušterače uz stijenku duodenuma zbog očuvanja zajedničke arterijske opskrbe. S vijugom jejunuma izoliranom po Rouxu formira se pankreatikojejunalna anastomoza. Glavne komplikacije su rizik od ishemije duodenuma zbog neadekvatne perfuzije stražnje grane gastroduodenalne arterije te rizik od curenja iz anastomoza. Rezultati studija su pokazali da DPPHR metodom po Begeru dolazi do dugoročnog ublažavanja boli kod 8% pacijenata (112).

### 10.1.2.4. Distalna pankreatektomija

Eliason i Welty su 1948. godine prvi opisali distalnu pankreatektomiju (DP) u pacijenata s bolnim KP-om. Ova metoda je najveću popularnost doživjela 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća, no 80-ih godina zbog sve većeg broja ozbiljnih komplikacija kao što je postoperativni dijabetes broj izvedenih operacija se smanjuje. DP je metoda izbora kada je bolest lokalizirana u području tijela ili repa gušterače što obuhvaća 9-25% pacijenata s KP-om (113,114). Kod pacijenata sa teškim upalnim promjenama lijenalne arterije i vene ili trombozom lijenalne vene potrebno je učiniti DP sa splenektomijom. Do smanjenja boli dolazi u 57-84% pacijenata. Stopa

morbiditeta iznosi 15-32%, a mortaliteta 2% (115,116). Najčešće komplikacije DP-a su postoperativna pankreatična fistula koja se javlja u 30% pacijenata te postoperativni dijabetes koji se javlja u 8-45%.

Laparoskopska DP je najčešće izvođena laparoskopska operacija gušterače. Prvi ju je izveo Gagner 1996. godine. Studije su pokazale da laparoskopska DP u usporedbi s otvorenom uzrokuje manje komplikacija, manji gubitak krvi i skraćuje duljinu hospitalizacije, dok su duljina operacije i postotak postoperativnih pankreatičnih fistula isti (117).

#### 10.1.2.5. Totalna pankreatektomija

Totalnu pankreatektomiju (TP) prvi je izveo Clagett 1944. godine. Operacije se izvodi kod pacijenata s difuzno proširenom bolesti koja zahvaća male vodove gušterače, pacijenata čiji pankreatitis ima genetsku etiologiju te pacijenata kojima manje radikalne operacije nisu dale željene rezultate. TP uključuje totalnu resekciju gušterače i duodenuma te formiranje gastrojejunalne anastomoze. Ublažavanje boli se bilježi u 59-80% pacijenata, stopa morbiditeta iznosi 22-54%, a mortaliteta 14% (118). Gotovo svi pacijenti razviju T3cDM, a njih 15-75% će teško kontrolirati dijabetes (119,120).

#### 10.1.2.6. Totalna pankreatektomija s autotransplantacijom stanica otočića gušterače

Totalnu pankreatektomiju s autotransplantacijom stanica otočića gušterače (TPIAT, engl. *total pancreatectomy with islet autotransplantation*) prvi je opisao Sutherland 1978. godine. Nakon TP-a tkivo gušterače se obrađuje u enzimskoj otopini koja sadržava kolagenaze i neutralne proteaze. Na taj način se izoliraju stanice otočića gušterače koje se zatim vraćaju pacijentu putem infuzije u portalnu venu. TPIAT u 85% pacijenata ublažava bolove, stopa morbiditeta iznosi 47-55%, a mortaliteta 1,4-6% (121). Nakon TPIAT-a 10-40% pacijenata ne treba inzulin (122,123).

## 10.2. Kirurško liječenje opstrukcija žučnih vodova

Opstrukcije ekstrahepatalnih žučnih vodova u pacijenata s KP-om mogu biti posljedica fibroze, koledoholitijaze, periampulanog karcinoma ili pseudociste gušterače. Incidencija bilijarne opstrukcije u hospitaliziranih pacijenata s KP-om iznosi 3-23%, a njih 30% zahtjeva kirurško liječenje (124). Metoda izbora je drenaža zajedničkog žučnog voda koledohoduodenostomijom ili Roux-en-Y koledohojejunostomijom. Svaka anastomoza bilijarnog i intestinalnog trakta nosi rizik od nastanka ponovne strikture s pridruženim kolangitisiom (125). Stopa komplikacija poput kolangitisa i rekurentne žutice iznosi 2,5% za koledohoduodenostomiju i 2,1% za koledohojejunostomiju. Koledohoduodenostomiju čini latero-lateralna anastomoza između *ductusa choledochusa* i druge polovice duodenuma. Jednostavnija je za izvođenje te jejunum ostaje netaknut u slučaju potrebe za reoperacijom. Roux-en-Y koledohojejunostomija zahtjeva stvaranje koledohojejunalne anastomoze te dodatne enteroenteralne anastomoze. Ova metoda ne nudi značajnu prednost u odnosu na koledohoduodenostomiju ukoliko ne postoji duodenalna stenoza ili pseudocista koju je potrebno drenirati. Također, Rouxova petlja može pogoršati steatoreju zbog lošeg miješanja hrane i žući (126). Iako je koledohoduodenostomija jednostavnija za izvesti, ona nije prikladna za mlađe pacijente zbog dugotrajnog rizika od razvoja "sump sindroma". Ova komplikacija je rjeđa kod Roux-en-Y koledohojejunostomije (127).

## 10.3. Kirurško liječenje stenozе duodenuma

Duodenalna stenoza u pacijenata s KP-om može nastati kao posljedica upalne mase u području glave gušterače, pseudocista te fibroznih promjena. Incidencija duodenalne stenozе kod hospitaliziranih pacijenata s KP-om iznosi između 0,5 i 13%, dok kirurško liječenje zahtjeva 2-36% (124). Odabir tipa kirurškog zahvata temelji se na patofiziologiji bolesti, stupnju fibroze gušterače te postojanju prethodnih operacija. Ukoliko je prisutna samo duodenalna stenoza bez bolova potrebno je učiniti gastrojejunostomiju (128). Gastrojejunostomija je kirurški zahvat u kojem se formira anastomoza između želuca i jejunuma. Kao komplikacija u 8-10% pacijenata javljaju se ulkusi u području anastomoze zbog izloženosti sluznice jejunuma želučanom sadržaju (124). Stoga uz gastrojejunostomiju treba razmotriti i trunkalnu vagotomiju. Ako je stenoza posljedica vanjskog pritiska pseudociste, metoda izbora je drenaža. Ukoliko duodenalnu stenozu uzrokuju promjene u glavi gušterače nastala zbog progresije KP-a, tada je

potrebno učini cefaličnu pankreatikoduodenektomiju metodom po Whippleu kao što je navedeno ranije.

#### **10.4. Kirurško liječenje pseudociste gušterače**

Pseudociste nastaju kao posljedica prekida kontinuiteta pankreatičnog voda što uzrokuje ekstraluminaciju enzima gušterače u parenhim. Progresijom KP-a 30 do 40% pacijenata će razviti ovu komplikaciju (129). U samo 10% slučajeva pseudocista će sama regredirati. Kirurško liječenje je indicirano kod pacijenata kojima je endoskopsko liječenje kontraindicirano zbog nepristupačnog anatomskeg položaja pseudociste te kod rekurentnih pseudocista. Kirurška metoda izbora ovisit će o lokalizaciji pseudociste. Ukoliko se pseudocista nalazi u blizini želuca metoda izbora je cistogastrotomija metodom po Juraszu (130). Tijekom operacije izvodi se prednja gastrotomija te je potrebno locirati pseudocistu. Potom se formira anastomoza između čahure pseudociste i stražnje stijenke želuca, a mjesto gastrotomije se zatvara. Pseudociste smještene u području glave gušterače koje su u kontaktu s duodenumom liječe se cistoduodenostomijom (131). Ako se pseudocista ne nalazi u kontaktu s želucem ili duodenumom tada je metoda izbora Roux-en-Y cistojejunostomija (132). Uspješna drenaža ciste postiže se u više od 90% slučajeva.

#### **10.5. Kirurško liječenje tromboze lijenalne vene**

Kronična upala gušterače može uzrokovati trombozu lijenalne vene, a u težim slučajevima može se proširiti na portalni venski sustav. Posljedično se razvijaju splenomegalija, varikoziteti želuca te okluzija lijenalne vene. Ukoliko dođe do nastanka rekurentnih krvarenja iz gornjeg gastrointestinalnog sustava uzrokovanih venskom hipertenzijom, potrebno je učiniti splenektomiju (133).

## 11. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru izv. prof. dr. sc. Hrvoju Silovskom na savjetima, strpljenju i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti svojim roditeljima, Nadi i Draženu, na razumijevanju, savjetima i beskrajnoj podršci tijekom studiranja.

Također, želim se zahvaliti svojim prijateljima koji su mi svojom podrškom studiranje učinili lakšim i nezaboravnim.



## 12. POPIS LITERATURE

1. Vonlaufen A, Wilson JS, Apte M V. Molecular mechanisms of pancreatitis: Current opinion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(9):1339–48.
2. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85-96.
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252–61.
4. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the Epidemiology of the First Attack of Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas*. 2006;33(4):323-30.
5. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427–30.
6. O’Brien SJ, Omer E. Chronic Pancreatitis and Nutrition Therapy. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):13–26.
7. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1995;332(22):1482–90.
8. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(1):45–55.
9. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184.
10. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019;322(24):2422-2434.
11. Dunbar EK, Saloman JL, Phillips AE, Whitcomb DC. Severe Pain in Chronic Pancreatitis Patients: Considering Mental Health and Associated Genetic Factors. *J Pain Res*. 2021;14:773–784.
12. Chen WX, Zhang WF, Li B, Lin HJ, Zhang X, Chen HT, et al. Clinical manifestations of patients with chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(1):133–7.
13. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):49-55.
14. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1745–1750.
15. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(4):633–42.

16. Yadav D, Muddana V, O'Connell M. Hospitalizations for chronic pancreatitis in allegheny county, Pennsylvania, USA. *Pancreatol.* 2011;11(6):546–52.
17. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2192–9.
18. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C, Löhr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: Burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):345–54.
19. Vonlaufen A, Spahr L, Apte M V, Frossard JL. Alcoholic pancreatitis: A tale of spirits and bacteria. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(2):82-90.
20. Mohan V, Mohan R, Susheela L, Snehalatha C, Bharani G, Mahajan VK, et al. Tropical pancreatic diabetes in South India: heterogeneity in clinical and biochemical profile. *Diabetologia.* 1985;28(4):229-32.
21. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):S15-7.
22. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1702–1712.
23. Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P, et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas.* 2010;39(8):1205–10.
24. Talamini G, Falconi M, Bassi C, Sartori N, Salvia R, Caldiron E, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1253–60.
25. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994;23(4):743–52.
26. Schneider A, Barmada MM, Slivka A, Martin JA, Whitcomb DC. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 Mutations. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(9):903–4.
27. Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ózsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2008;40(1):78–82.
28. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the Cystic Fibrosis Gene in Patients with Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998;339(10):645–52.
29. Maléth J, Balázs A, Pallagi P, Balla Z, Kui B, Katona M, et al. Alcohol Disrupts Levels and Function of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Promote Development of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):427-439.
30. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas Divisum Is Not a Cause of Pancreatitis by Itself But Acts as a Partner of Genetic Mutations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):311–7.

31. Whitcomb DC. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 Risk/Etiology Checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019; 10(6):00027.
32. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120(3):682–707.
33. Apte M V, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(12):1816–26.
34. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. *Mucosal Immunol.* 2017;10(2):283–98.
35. Gu H, Werner J, Bergmann F, Whitcomb DC, Büchler MW, Fortunato F. Necro-inflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Cell Death Dis.* 2013;4(10):816.
36. Xue J, Sharma V, Hsieh MH, Chawla A, Murali R, Pandol SJ, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun.* 2015;6:7158.
37. Zhou Y, Sun B, Li W, Zhou J, Gao F, Wang X, et al. Pancreatic stellate cells: A rising translational physiology star as a potential stem cell type for beta cell neogenesis. *Front Physiol.* 2019;10:218.
38. Omary MB, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest.* 2007;117(1):50–9.
39. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut.* 1994;35(4):552–6.
40. Sarles H, Bernard JP, Gullo L. Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut.* 1990;31(6):629–32.
41. Hegyi P, Wilschanski M, Muallem S, Lukacs GL, Sahin-Tóth M, Uc A, et al. CFTR: A new horizon in the pathomechanism and treatment of pancreatitis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2016;170:37-66.
42. Demir IE, Tieftrunk E, Maak M, Friess H, Ceyhan GO. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: Of a master and his fire. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396(2):151-60.
43. Olesen SS, Krauss T, Demir IE, Wilder-Smith OH, Ceyhan GO, Pasricha PJ, et al. Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain Rep.* 2017;2(6):e625.
44. Muthulingam J, Olesen SS, Hansen TM, Seminowicz DA, Burrowes S, Drewes AM, et al. Progression of Structural Brain Changes in Patients With Chronic Pancreatitis and Its Association to Chronic Pain. *Pancreas.* 2018;47(10):1267–76.
45. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994;107(5):1481–7.

46. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(6):385–93.
47. Mergener K, Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 1997;350(9088):1379–85.
48. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O’Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1324–32.
49. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226–37.
50. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: Recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology*. 2013;13(4):336–42.
51. Schwarzenberg SJ, Uc A, Zimmerman B, Wilschanski M, Wilcox CM, Whitcomb DC, et al. Chronic Pancreatitis: Pediatric and Adult Cohorts Show Similarities in Disease Progress Despite Different Risk Factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(4):566–73.
52. Davison LJ. Diabetes mellitus and pancreatitis - cause or effect? *Journal of Small Animal Practice*. 2015;56(1):50–9.
53. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1713–20.
54. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017;5(2):153–99.
55. Ahmad SA, Wray CJ, Rilo HR, Choe KA, Gelrud A, Howington J, et al. Chronic Pancreatitis: Recent Advances and Ongoing Challenges. *Curr Probl Surg*. 2006;43(3):135–238.
56. Parsi MA, Conwell DL, Zuccaro G, Stevens T, Lopez R, Dumot JA, et al. Findings on Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Pancreatic Function Test in Suspected Chronic Pancreatitis and Negative Cross-Sectional Imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1432–6.
57. Kichler A, Jang S. Chronic Pancreatitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management Updates. *Drugs*. 2020;80(12):1155–68.
58. Keim V, Teich N, Moessner J. Clinical value of a new fecal elastase test for detection of chronic pancreatitis. *Clin Lab*. 2003;49(5–6):209–15.
59. Calvo-Lerma J, Martínez-Barona S, Masip E, Fornés V, Ribes-Koninckx C. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability and coefficient of fat absorption. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(10):684–689.
60. Löhr J, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(2):79–83.

61. Erchinger FG, Dimcevski G, Engjom T, Gilja OH. Transabdominal ultrasonography of the pancreas: Basic and new aspects. Vol. 3, Imaging in Medicine. 2011. p. 411–22.
62. Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Bollen TL, Bipat S, Boermeester MA. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017;27(9):3820–44.
63. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology.* 1989;171(2):353–7.
64. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2014;43(8):1143–62.
65. Nordaas IK, Engjom T, Gilja OH, Havre RF, Sangnes DA, Haldorsen IS, et al. Diagnostic Accuracy of Transabdominal Ultrasound and Computed Tomography in Chronic Pancreatitis: A Head-to-Head Comparison. *Ultrasound Int Open.* 2021;7(1):E35–44.
66. Takehara Y, Ichijo K, Tooyama N, Kodaira N, Yamamoto H, Tatami M, et al. Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis. *Radiology.* 1994;192(1):73–8.
67. Hellerhoff KJ, Helmberger H, Rösch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR Pancreatography After Secretin Administration: Image Quality and Diagnostic Accuracy. *Am J Roentgenol.* 2002;179(1):121–9.
68. Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, et al. Assessment of Chronic Pancreatitis: Utility of Diffusion-weighted MR Imaging with Secretin Enhancement. *Radiology.* 2009;250(1):103–9.
69. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: A prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):507–11.
70. Gardner TB, Gordon SR. Interobserver Agreement for Pancreatic Endoscopic Ultrasonography Determined by Same Day Back-to-Back Examinations. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):542–5.
71. Mann R, Boregowda U, Vyas N, Gajendran M, Umopathy CP, Sayana H, et al. Current advances in the management of chronic pancreatitis. *Dis Mon.* 2021;67(12):101225.
72. Albashir S, Bronner MP, Parsi MA, Walsh MR, Stevens T. Endoscopic Ultrasound, Secretin Endoscopic Pancreatic Function Test, and Histology: Correlation in Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(11):2498–503.
73. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, Zuccaro G, Vargo JJ. Combined Endoscopic Ultrasound and Secretin Endoscopic Pancreatic Function Test in Patients Evaluated for Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2010;55(9):2681–7.
74. Kamat R, Gupta P, Rana S. Imaging in chronic pancreatitis: State of the art review. *Indian J Radiol Imaging.* 2019;29(02):201–10.

75. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, Davila R, Egan J V., Gan SI, et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(7):933–7.
76. Kalmin B, Hoffman B, Hawes R, Romagnuolo J. Conventional Versus Rosemont Endoscopic Ultrasound Criteria for Chronic Pancreatitis: Comparing Interobserver Reliability and Intertest Agreement. *Can J Gastroenterol.* 2011;25(5):261–4.
77. Forsmark CE, Toskes PP. What does an abnormal pancreatogram mean? *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1995;5(1):105–23.
78. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, Gardner TB, Gelrud A, Sandhu BS, et al. Chronic Pancreatitis Pain Pattern and Severity Are Independent of Abdominal Imaging Findings. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):552–60.
79. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, Amann ST, Belfer I, Brand R, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: Recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology.* 2016;16(1):83–94.
80. Ahmed Ali U, Issa Y, van Goor H, van Eijck CH, Nieuwenhuijs VB, Keulemans Y, et al. Dutch Chronic Pancreatitis Registry (CARE): Design and rationale of a nationwide prospective evaluation and follow-up. *Pancreatology.* 2015;15(1):46–52.
81. Sheth SG, Conwell DL, Whitcomb DC, Alsante M, Anderson MA, Barkin J, et al. Academic Pancreas Centers of Excellence: Guidance from a multidisciplinary chronic pancreatitis working group at PancreasFest. *Pancreatology.* 2017;17(3):419–30.
82. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, MacNaughton D, O’Keefe SJD, Conlon KC. High Prevalence of Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(2):219–28.
83. Algül H, Treiber M, Lesina M, Schmid RM. Mechanisms of Disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas—a potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4(8):454–62.
84. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 1993;328(20):1433–7.
85. Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(4):709–13.
86. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(1):39–45.
87. Oza VM, Skeans JM, Muscarella P, Walker JP, Sklaw BC, Cronley KM, et al. Groove Pancreatitis, a Masquerading Yet Distinct Clinicopathological Entity. *Pancreas.* 2015;44(6):901–8.

88. Butler JR, Eckert GJ, Zyromski NJ, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB*. 2011;13(12):839–45.
89. Goulden MR. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *Br J Pain*. 2013;7(1):8–22.
90. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: Diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:12–6.
91. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354–1355.
92. Gong J, Robbins LA, Lugea A, Waldron RT, Jeon CY, Pandol SJ. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol*. 2014;5:426.
93. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59(4):850–6.
94. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870–3.
95. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, Keus F, van Goor H, Gooszen HG, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2014;(8):CD008945.
96. Sachdev AH, Gress FG. Celiac Plexus Block and Neurolysis: A Review. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018; 28(4):579-586.
97. LeBlanc JK, DeWitt J, Johnson C, Okumu W, McGreevy K, Symms M, et al. A prospective randomized trial of 1 versus 2 injections during EUS-guided celiac plexus block for chronic pancreatitis pain. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(4):835–42.
98. Gabbrielli A, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V, Petruzzello L, et al. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(4):576–81.
99. Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP*. 2005;6(1):6–12.
100. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2015;(3):CD007884.
101. Skube ME, Beilman GJ. Surgical treatment of pain in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):317–21.
102. O’Neil SJ, Aranha G V. Lateral Pancreaticojejunostomy for Chronic Pancreatitis. *World J Surg*. 2003;27(11):1196–202.

103. Sielezneff I, Malouf A, Salle E, Brunet C, Thirion X, Sastre B. Long Term Results of Lateral Pancreaticojejunostomy for Chronic Alcoholic Pancreatitis. *Eur J Surg.* 2000;166(1):58–64.
104. Greenlee HB, Prinz RA, Aranha G V. Long-term results of side-to-side pancreaticojejunostomy. *World J Surg.* 1990;14(1):70–6.
105. Sato T, Miyashita E, Matsuno S, Yamauchi H. The Role of Surgical Treatment for Chronic Pancreatitis. *Ann Surg.* 1986;203(3):266–71.
106. Frey CF, Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1995;2(1):25–31.
107. Frey CF, Smith GJ. Description and Rationale of a New Operation for Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 1987;2(6):701–7.
108. Whipple AO. Radical Surgery for Certain Cases of Pancreatic Fibrosis associated with Calcareous Deposits. *Ann Surg.* 1946;124(6):991–1006.
109. Rückert F, Distler M, Hoffmann S, Hoffmann D, Pilarsky C, Dobrowolski F, et al. Quality of Life in Patients After Pancreaticoduodenectomy for Chronic Pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(7):1143–50.
110. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Pylorus-preserving Pancreaticoduodenectomy in the Treatment of Chronic Pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27(11):1211–6.
111. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved Hospital Morbidity, Mortality, and Survival after the Whipple Procedure. *Ann Surg.* 1987;206(3):358–65.
112. Keck T, Wellner UF, Riediger H, Adam U, Sick O, Hopt UT, et al. Long-Term Outcome after 92 Duodenum-Preserving Pancreatic Head Resections for Chronic Pancreatitis: Comparison of Beger and Frey Procedures. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(3):549–56.
113. Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB. Operative Management of Chronic Pancreatitis: Longterm Results in 372 Patients. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):1039–45.
114. Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, et al. Long-term Outcome After Resection for Chronic Pancreatitis in 224 Patients. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(8):949–60.
115. Hutchins RR, Hart RS, Pacifico M, Bradley NJ, Williamson RCN. Long-Term Results of Distal Pancreatectomy for Chronic Pancreatitis in 90 Patients. *Ann Surg.* 2002;236(5):612–8.
116. Schoenberg MH, Schlosser W, Rück W, Beger HG. Distal Pancreatectomy in Chronic Pancreatitis. *Dig Surg.* 1999;16(2):130–6.
117. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt M c., Merchant NB, et al. Left-sided Pancreatectomy. *Ann Surg.* 2008;248(3):438–46.
118. Del Chiaro M, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U. Are there still indications for total pancreatectomy? *Updates Surg.* 2016;68(3):257–63.



119. Gruessner RWG, Sutherland DER, Dunn DL, Najarian JS, Jie T, Hering BJ, et al. Transplant options for patients undergoing total pancreatectomy for chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2004;198(4):559–67.
120. Dresler CM, Fortner JG, McDermott K, Bajorunas DR. Metabolic Consequences of (Regional) Total Pancreatectomy. *Ann Surg.* 1991;214(2):131–40.
121. Finn SMB, Bellin MD. Total Pancreatectomy with Islet Autotransplantation. *Surg Pathol Clin.* 2022;15(3):503–9.
122. Morgan K, Owczarski SM, Borckardt J, Madan A, Nishimura M, Adams DB. Pain Control and Quality of Life After Pancreatectomy with Islet Autotransplantation for Chronic Pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(1):129–34.
123. Sutherland DER, Radosevich DM, Bellin MD, Hering BJ, Beilman GJ, Dunn TB, et al. Total Pancreatectomy and Islet Autotransplantation for Chronic Pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):409–24.
124. Vijungco JD, Prinz RA. Management of Biliary and Duodenal Complications of Chronic Pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27(11):1258–70.
125. Newton BB, Rittenbury MS, Anderson MC. Extrahepatic Biliary Obstruction Associated With Pancreatitis. *Ann Surg.* 1983;197(6):645–53.
126. Stabile BE, Calabria R, Wilson SE, Passaro E. Stricture of the common bile duct from chronic pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;165(2):121–6.
127. Huizinga WK, Thomson SR, Spitaels JM, Simjee AE. Chronic pancreatitis with biliary obstruction. *Ann R Coll Surg Engl.* 1992;74(2):119–23; discussion 123-5.
128. Taylor SM, Adams DB, Anderson MC. Duodenal stricture: a complication of chronic fibrocalcific pancreatitis. *South Med J.* 1991;84(3):338–41.
129. Boerma D, Obertop H, Gouma DJ. Pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Surgical or interventional drainage? *Ann Ital Chir.* 2000;71(1):43–50.
130. Bradley RL, Klein MM. Pancreatic cystogastrostomy. *Am J Surg.* 1959;97(6):718–20.
131. Altimari A, Aranha G V, Greenlee HB, Prinz RA. Results of cystoduodenostomy for treatment of pancreatic pseudocysts. *Am Surg.* 1986;52(8):438–41.
132. Badgurjar M, Mandovra P, Mathur S, Patankar R. Laparoscopic loop cystojejunostomy: An alternative to Roux-en-Y cystojejunostomy for pancreatic pseudocyst. *J Minim Access Surg.* 2021;17(2):221.
133. Lankisch PG. The spleen in inflammatory pancreatic disease. *Gastroenterology.* 1990;98(2):509–16.

## 13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20. 11. 1998. u Malom Lošinj, gdje sam završila OŠ Maria Martinolića i Opću gimnaziju u SŠ Ambroza Haračića. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja, 2017. godine, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sam sudjelovala u izvannastavnim aktivnostima koje su organizirala razne studentske sekcije i CroMSIC. U akademskoj godini 2022./2023. bila sam demonstrator na Katedri za kirurgiju. Sudjelovala sam u pisanju radova i sažetaka za domaće i međunarodne kongrese iz područja kirurgije i pedijatrije. Aktivno se služim engleskim jezikom, a za vrijeme srednje škole sam učila talijanski i njemački jezik.