

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristijan Šimić**

**Važnost ranih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u bolesnika s akutnim  
pankreatitisom**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Zavodu za gastroenterologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava, pod vodstvom prof.dr.sc. Žarka Babića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Mentor: prof.dr.sc. Žarko Babić

## Sadržaj

Popis kratica korištenih u ovom radu .....	4
Sažetak.....	5
Summary .....	6
1. Uvod.....	7
2. Diferencijalna dijagnoza u okviru kliničke slike akutnog abdomena .....	9
3. Laboratorijske pretrage .....	10
4. Radiološka obrada .....	12
4.1 Ultrazvuk abdomena .....	12
4.2 Rendgenska snimka prsnog koša i trbuha .....	13
4.3 Kompjutorizirana tomografija (CT) .....	13
4.4 Magnetska rezonanca (MR).....	14
4.5 Endoskopski ultrazvuk (EUS).....	15
5. Procjena težine bolesti.....	15
5.1 Klasifikacija akutnog pankreatitisa (Atlanta 2012).....	16

5.2 Ransonovi kriteriji za težinu akutnog pankreatitisa.....	17
5.3 APACHE II .....	18
5.4 BISAP .....	19
5.5 Radiološki pokazatelji težine bolesti.....	19
5.6 Laboratorijski pokazatelji težine bolesti .....	20
6. Potporna terapija i antibiotska profilaksa.....	21
6.1 Nadoknada volumena .....	21
6.2 Analgezija .....	22
6.3 Prehrana .....	23
6.4 Antibiotska terapija i profilaksa.....	23
6.5 Novi farmakološki pristup .....	24
7. Invazivno liječenje.....	25
7.1 Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) .....	25
7.2 Zbrinjavanje nekroze.....	25
8. Komplikacije i prognoza bolesti.....	26

Zaključak .....	29
Zahvale.....	30
Literatura .....	31
Životopis .....	37

## **Popis kratica korištenih u ovom radu**

AP- akutni pankreatitis

CT- kompjutorizirana tomografija

MR- magnetska rezonanca

EUS- endoskopski ultrazvuk

CRP- C- reaktivni protein

IL- interleukin

TAP- tripsinogen aktivirajući peptid

PCT- prokalcitonin

ARDS- akutni respiratorni distres sindrom

ERCP- endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

APACHE- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SIRS- Systemic Inflammatory Response Syndrome

GUK- glukoza u krvi

AST- aspartat aminotransferaza

LDH- laktat dehidrogenaza

pO<sub>2</sub>- parcijalni tlak kisika

BISAP- Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

DIK- diseminirana intravaskularna koagulacija

RDW- Red blood cell Distribution Width

## **Sažetak**

### **Važnost ranih dijagnostičkih i terapijskih postupaka u bolesnika s akutnim pankreatitisom**

**Kristijan Šimić**

Akutni pankreatitis je bolest karakterizirana nekroinflamatornim promjenama u pankreasnom i peripankreasnom tkivu. Opažen je porast incidencije u posljednja dva desetljeća, a trenutno je ova bolest jedan od najčešćih gastroenteroloških indikacija za hospitalizaciju. Najčešći etiološki čimbenici su žučni kamenci i alkohol. Smatra se da je patogenezu upale autodigestija, koja je rezultat prerane aktivacije pankreasnih enzima. Klinička slika uključuje bol u truhu praćen mučninom i povraćanjem. U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na druge bolesti s kliničkom slikom akutnog abdomena. U laboratorijskoj dijagnostici, najvažniji pokazatelji su trostruki porast amilaze i lipaze. Endoskopski ultrazvuk omogućuje rano otkrivanje žučnih kamenaca, dok CT detektira nekrozu. U procjeni težine bolesti koriste se različiti sustavi bodovanja, npr. Ransonovi kriteriji i APACHE II. Blaži oblici akutnog pankreatitisa imaju samoograničavajući tijek te zahtjevaju samo osnovnu skrb i potpurnu terapiju. Teži slučajevi su često praćeni lokalnim i/ili sustavnim komplikacijama koje mogu zahtjevati primjenu invazivnog liječenja, kao što su endoskopski i kirurški postupci. Infekcija je komplikacija koja najviše doprinosi mortalitetu. Rana dijagnoza teškog akutnog pankreatitisa, kao i primjena odgovarajućih terapijskih postupaka, dovela je do smanjenja mortaliteta.

Ključne riječi: akutni pankreatitis, rana dijagnoza, težina bolesti, potpurno liječenje, invazivni postupci

## **Summary**

### **Importance of early diagnostic and therapeutic procedures in patients with acute pancreatitis**

**Kristijan Šimić**

Acute pancreatitis is a disease characterized by necroinflammatory changes in pancreatic and peripancreatic tissue. Rising incidence has been noted in last two decades, and this disease is now one of the most common gastrointestinal indications for hospitalization. The most common etiologic factors are gallstones and alcohol. Suspected pathogenesis of inflammation is autodigestion, which is a result of premature activation of pancreatic enzymes. Clinical features include abdominal pain, accompanied with nausea and vomiting. Other diseases, with acute abdomen as a clinical presentation, should be considered in a differential diagnosis. In laboratory diagnostics, most important indicators are three times elevated levels of amylase and lipase. Endoscopic ultrasound allows early detection of gallstones, while CT detects necrosis. Various scoring systems, such as Ranson criteria and APACHE II, are used in assessment of disease severity. Mild cases of acute pancreatitis run a self-limiting course and require only basic care and supportive therapy. More severe cases are often accompanied with local and/or systemic complications, which may require use of invasive therapy such as endoscopic and surgical procedures. Infection is a complication with highest contribution to mortality. Early diagnosis of severe acute pancreatitis, and application of appropriate therapeutic procedures, have led to decrease in mortality.

Key words: acute pancreatitis, early diagnosis, disease severity, supportive therapy, invasive procedures



## 1. Uvod

Gušterača je organ smješten u abdomenu, koji preko vlastitog duktalnog sustava izlučuje probavne enzime u tanko crijevo. U tkivu gušterače se nalaze Langerhansovi otočići posredstvom kojih se izlučuje i nekoliko hormona (uključujući inzulin) [5]. Akutni pankreatitis (AP) je bolest karakterizirana akutnim nekroinflamatornim promjenama u tkivu gušterače [1]. Potencijalno je smrtonosna bolest s mortalitetom oko 5% [36]. Incidencija varira od 13 do 45 slučajeva na 100.000 osoba [3], i primjećen je porast u posljednja dva desetljeća [15]. AP je jedan od najčešćih gastrointestinalnih razloga za hospitalizaciju u SAD-u i Europi [2]. Rizik od AP-a se povećava s dobi, dok je distribucija po spolu ovisna o etiologiji (alkoholom uvjetovan AP je češći kod muškaraca, a kod žena je češće povezan sa žučnim kamencima) [3]. Premda ne postoji etiološko liječenje AP-a, od velike je važnosti, za provedbu ranih terapijskih postupaka i sprječavanje recidiva, otkriti mogući etiološki čimbenik. Dva najčešća uzroka AP-a su kolelitijaza/koledokolitijaza i alkohol, te su odgovorni za 60-80% slučajeva bolesti. Drugi rjeđi uzroci su: ERCP, idiosinkratska reakcija na lijekove, hipertrigliceridemija, anatomske anomalije, genetska predispozicija [40]. Nova istraživanja su prepoznala kanabis kao rizični čimbenik za AP [38]. 10-25% slučajeva ostaje nepoznatog uzroka [40].

Patogeneza upale nije u potpunosti shvaćena. Pretpostavljeni mehanizam je autodigestija, koja je inicijalno rezultat prerane unutarstanične aktivacije tripsinogena u tripsin [9]. Prema tome, upala nastaje eksudacijom pankreasnog soka u intersticij gušterače i njegovim širenjem u peripankreasno tkivo [18]. Pankreasni sok sadrži proteolitičke enzime koji vrše destrukciju pankreasnih proteina i vaskularnog vezivnog tkiva [41]. Ovi događaji dovode do razvoja upalne kaskade i sinteze citokina koji induciraju hepaticnu sintezu proteina akutne faze, što je

korisno u dijagnostici [13]. Patohistološki razlikujemo serozni i nekrotični oblik bolesti [15]. Nekrotični oblik može biti sterilan i inficiran [24]. Koristeći morfološke kriterije opisane su dvije faze bolesti. Prva ili rana faza traje do jedan tjedan od početka simptoma bolesti. Tijekom ove faze patohistološke promjene (edem, ishemija) se povlače ili progrediraju u trajnu nekrozu i likvefakciju. Težina bolesti u ovoj fazi se procjenjuju na osnovu kliničkih parametara. Druga ili kasna faza obuhvaća period nakon tjedan dana od početka simptoma. Ova se faza pojavljuje kod slučajeva srednje teškog i teškog AP-a, a karakterizirana je lokalnim i sustavnim komplikacijama. Težina stanja se, u takvom slučaju, procjenjuje na osnovu kliničkih i morfoloških parametara [18].

Premda se većina bolesnika (oko 80%) s dijagnozom AP-a oporavi od simptoma, u manjeg broja bolesnika (oko 20%) bolest uznapreduje i razvije se komplicirana klinička slika s nekrozom pankreasnog i/ili peripankreasnog tkiva, što je odgovorno za značajanu stopu mortaliteta i morbiditeta (doseže 27%) [4].

## 2. Diferencijalna dijagnoza u okviru kliničke slike akutnog abdomena

Činjenica da su glavni simptomi AP-a bol u trbuhu uz mučninu, povraćanje, meteorizam, i anoreksiju, čini diferencijalnu dijagnozu znatno otežanom.

Tijekom diferencijalnodijagnostičke obrade, od presudne je važnosti misliti na bolesti koje zahtjevaju hitnu kiruršku intervenciju, a prezentiraju se kao akutni abdomen. Takve bolesti su: perforacija želuca ili dvanaesnika, akutna crijevna opstrukcija, žučna kolika, tromboza mezenterijskih arterija [10]. AP mora biti razmotren kod svakog pacijenta s boli u abdomenu, posebice ako je bol perzistentna, smještena u sredini epigastrija, i ako se širi u leđa [11]. Bol koja prolazi nakon nekoliko sati upućuje na žučnu koliku, dok anamnestički podatci o aterosklerotskoj bolesti i srčanoj aritmiji upućuju na mezenterijsku ishemiju [36]. U većini slučajeva etiološki čimbenik ostaje nepoznat, ali za dijagnozu mogu biti važni anamnestički podatci o postojanju žučnih kamenaca i pretjeranoj konzumaciji alkohola. Žutica može biti prisutna ukoliko su uzrok upale žučni kamenci. Fizikalnim pregledom se često može primjetiti osjetljivost trbušne stijenke na palpaciju i perkusiju. Tahikardija, hipotenzija, i oligurija su znakovi teškog AP-a. Fizikalnim pregledom se, u tom slučaju, može ustanoviti mišićni defans trbušne stijenke, kao i izostanak normalnog šuma peristaltike [11]. Mišićni defans je neizostavan dio kliničke slike i kod perforacije želuca ili dvanaesnika [36]. Cullenov znak (periumbilikalni krvni podljevi) i Grey Turnerov znak (krvni podljevi u slabinama) rijetko se nalaze, ali je njihova pojavnost osobito specifična za teške oblike nekrotizirajućeg pankreatitisa [11]. Palpacijom abdomena se mogu opaziti i dobro ograničene, fiksirane tvorbe, poput apscesa i pseudociste gušterače, a koje se smatraju lokalnim komplikacijama bolesti [10]. Klinički znakovi i simptomi, uz laboratorijske pokazatelje, predstavljaju temelj za dijagnozu AP-a. Prema većini internacionalnih smjernica, dijagnoza AP-a zahtjeva najmanje

dva od sljedeća tri kriterija: karakteristična abdominalna bol, povišene vrijednosti aktivnosti amilaze (ili lipaze) u serumu, radiološki dokaz upale u gušerači [14]. Znatno povišena vrijednost aktivnosti serumske amilaze može se primjetiti kod sljedećih stanja: krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, bilijarni peritonitis, infarkt crijeva [11]. Preporuka je da se ispravna dijagnoza postavi unutar 48h od prijema u bolnicu [12].

### **3. Laboratorijske pretrage**

Prilikom prijema pacijenta sa sumnjom na AP treba provesti rutinske laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika, ureja, kreatinin, elektroliti [15]. Krvna slika najčešće pokazuje leukocitozu s pomakom u lijevo. Ovakav nalaz, u ranoj dijagnostici, upućuje na nekrozu tkiva gušterače i dehidraciju. Leukocitoza u kasnoj fazi bolesti je pokazatelj infekcije, bilo da je riječ o inficiranoj nekrozi ili razvoju komplikacije poput apscesa. Glukoza, kao čimbenik opće upalne reakcije, obično je povišena u ranim fazama bolesti. Uobičajen je nalaz hipokalijemije, jer je povraćanje jedan od najčešćih simptoma u kliničkoj slici. Hipokalcijemija, kao obilježje teškog AP-a, je zabrinjavajući znak. Jednako tako loš znak je porast ureje i kreatinina u serumu, jer upućuje na zatajenje bubrežne funkcije. Na zatajenje plućne funkcije ukazuju hipoksija i hiperkapnija [10]. Potrebne su ponavljane evaluacije, već spomenutih osnovnih laboratorijskih pretraga, radi procjene težine stanja [11]. Važno je znati da se tijekom AP-a u krvotok izlučuju pankreatični enzimi: amilaza, lipaza, elastaza, tripsin [13]. Vrijednost aktivnosti amilaze ili lipaze u serumu treba biti najmanje tri puta viša od gornjeg višekratnika normalne vrijednosti da bi bila dijagnostički značajna. Korisno je znati da vrijednost ovih enzima može biti povišena i u drugim bolestima. Normalna granična vrijednost aktivnosti

serumske amilaze je 20-300 J/L, i vrijednost rapidno raste 3-6h od početka simptoma, te može ostati povišena do pet dana. S obzirom na kratak poluvijek trajanja amilaze od 12h, njena aktivnost se može normalizirati unutar 24h, što umanjuje njenu dijagnostičku vrijednost u ranoj fazi bolesti. Aktivnost serumske lipaze se povisuje 3-6h od početka simptoma, i obično doseže vrhunac nakon 24h. Zbog značajne renalne reapsorpcije, vrijednost lipaze ostaje povišena 8- 14 dana, što je čini pogodnim dijagnostičkim parametrom kada je laboratorijsko testiranje učinjeno nakon 24h od početka simptoma [14]. S obzirom na različit klirens, može se zaključiti da lipaza ima najveću dijagnostičku vrijednost, jer se najduže zadržava u krvotoku [13], ali je i tehnički zahtjevnija za mjerenje [11]. Mnoge studije su pokazale značajno veću osjetljivost lipaze, u odnosu na amilazu, kad je u pitanju alkoholni pankreatitis [14]. Još jedan biljeg pankreasne ozljede je urinarna amilaza, s gornjom graničnom vrijednosti od 2000 J/L [16]. Prednosti mjerenja urinarnih biljega su brzina i jednostavnost, što može biti korisno u ranoj dijagnostici [17]. Porast alanin aminotransferaze veći od 150 J/L, pogotovo uz žuticu, govori u prilog bilijarnoj etiologiji upale [13]. Uzimajući u obzir autodigestiju, kao patofiziološki mehanizam, predloženo je mjerenje biljega proteolitičke aktivacije poput izomera tripsinogena u urinu- tripsinogena 2 (Hedstrom 1994) . Uobičajeni gornji višekratnik normalne vrijednosti tripsinogena 2 je 50 ng/L. Prilikom pretvorbe tripsinogena u aktivni oblik tripsin, u gušterači se stvara tripsinogen aktivirajući peptid (TAP) čija koncentracija može biti povišena u serumu i urinu kod AP-a. Biljezi poput IL-2, IL-6, i fosfolipaze A2, rijetko se koriste u rutinskoj kliničkoj praksi [13]. Mjerenje vrijednosti aktivnosti serumske amilaze ili lipaze ne pokazuju stupanj aktivnosti bolesti, stoga se ne smije primjeniti u procjeni težine stanja. Najvažniji laboratorijski pokazatelj stupnja aktivnosti bolesti je serumska koncentracija C reaktivnog proteina (CRP), kao pokazatelja sustavnog upalnog odgovora [14]. Međutim, CRP je najkorisniji 24-48h od početka simptoma, što umanjuje njegovu vrijednost u ranoj dijagnostici [17].

## **4. Radiološka obrada**

Slikovne dijagnostičke metode imaju značajnu ulogu u dijagnostici, procjeni težine stanja, praćenju razvoja komplikacija, i oblikovanju terapijskog pristupa kod AP-a. Izbor odgovorajuće slikovne dijagnostičke pretrage ovisi o indikaciji, kliničkoj slici, i rezultatima laboratorijskih pretraga [18].

### **4.1 Ultrazvuk abdomena**

Pregled abdomena ultrazvukom je dio osnovnog kliničkog pristupa kod svakog pacijenta sa simptomom jake boli u trbuhu [10]. Većina smjernica preporuča da se pregled ultrazvukom učini već kod prijema, ili unutar 24h [34]. Ultrazvuk može detekcijom žučnih kamenaca ukazati na bilijarnu etiologiju upale, dok detekcijom znakova kroničnog pankreatitisa može ukazati na alkoholnu etiologiju [10]. Prisutnost kamenaca samo u žučnom mjehuru nije dostatan dokaz bilijarne etiologije pankreatitisa. Vizualizacija gušterače je često otežana zbog prisutnosti velike količine plina u crijevima [11]. Ultrazvuk je koristan u ranom otkrivanju komplikacija bolesti poput ascitesa, pseudociste, i kolekcija tekućine. Uzimanje uzoraka nekrotičnog tkiva, i tekućine za bakteriološku analizu, obično se čini pod kontrolom ultrazvuka [10]. Premda je ultrazvuk abdomena često prva primjenjena slikovna pretraga kod prijema, njegova ukupna dijagnostička vrijednost je relativno mala, stoga uglavnom rezervirana za detekciju žučnih kamenaca i monitoring kolekcija tekućine [18].

## **4.2 Rendgenska snimka prsnog koša i trbuha**

Ova slikovna pretraga je dio dijagnostičkog pristupa kod sumnje na gastrointestinalnu perforaciju i ileus, te se obavlja u stojećem stavu. Srp zraka ispod dijafragme upućuje na perforaciju, dok polukružne sjene ukazuju na razine tekućine tipične za ileus. Katkad se mogu uočiti pankreasne kalcifikacije, kao rezultat kroničnih patoloških promjena. Izljev u prsište, atelektaze u bazalnim plućnim dijelovima, kao i infiltrati tipični za akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) upućuju na teški oblik AP-a [10].

## **4.3 Kompjutorizirana tomografija (CT)**

CT s kontrastom u većini slučajeva nije potreban, ali je neophodan kod težih oblika AP-a, i kod onih s rizikom za razvoj teškog AP-a. CT je potrebno razmotriti i kod slučajeva gdje dijagnoza AP-a nije sigurna [34]. Korisnost pretrage proizlazi iz mogućnosti da prikaže morfološke karakteristike pankreatitisa, i odredi stupanj težine bolesti. Ne može se sa sigurnošću tvrditi kada je optimalan trenutak za CT kod AP-a, ali se zna da njegova prerana primjena može rezultirati dijagnozom koja podcjenjuje stvarno stanje pankreasne ozljede. Preporuka je da se skeniranje, prije i nakon iv. bolusa kontrasta, provede nakon 72h kako bi se na najbolji način odredio stupanj nekroze tkiva pankreasa. Pretraga CT-om nije neophodna kod pacijenata koji se prezentiraju s kliničkom slikom blagog pankreatitisa, kao ni kod pacijenata koji pokazuju rapidni oporavak primjenom konzervativnih metoda liječenja. Pretragu CT-om treba ponoviti kada dođe do drastične promjene kliničke slike (npr. pojava iznenadne vrućice). Pod kontrolom CT-a, mogu se vršiti invazivne intervencije kao što je drenaža. Nadalje, kod starijih pacijenata s prvom epizodom AP-a, a koji u anamnezi nemaju

poznate etiološke rizične čimbenike, CT služi za isključenje moguće neoplazme. Negativne strane ove pretrage uključuju izloženost bolesnika ionizirajućem zračenju i korištenje kontrasta, što je problematično kod bolesnika s renalnim zatajenjem ili alergijom na kontrastno sredstvo. CT posjeduje tek osrednju osjetljivost u detekciji žučnih kamenaca [18].

#### **4.4 Magnetska rezonanca (MR)**

Ovom slikovnom dijagnostičkom pretragom se mogu detektirati žučni kamenci i odrediti stupanj pankreasne ozljede. Pretraga je osobito korisna u razlikovanju tekuće i solidne mase [11]. Posljednjih je godina kvalitet vizualizacije abdominalnih zbijanja MR-om dosegao visok stupanj, ponajprije zahvaljujući tehnološkom razvoju. Pretraga je, u određenoj mjeri, još uvijek limitirana respiratornim i peristaltičkim gibanjima te vaskularnim pulsacijama. Vrijednost MR je u značajnoj osjetljivosti u detekciji malih upalnih promjena u pankreasu i peripankreasnom tkivu, a koje često nisu vidljive CT-om. Stoga, MR može pomoći u dijagnozi kod pacijenata sa sumnjom na AP, a kod kojih je morfološki nalaz CT-om negativan. Važno je spomenuti da MR ne koristi ionizirajuće zračenje, što je čini pogodnom pretragom za radiosenzitivnu populaciju (npr. trudnice), kao i za pacijente kojima su potrebne učestale slikovne pretrage. Unatoč prednostima koje pokazuju MR, CT ostaje češće korištena slikovna dijagnostička pretraga zahvaljujući široj dostupnosti, brzini, i lakšoj interpretaciji [18].



#### **4.5 Endoskopski ultrazvuk (EUS)**

Endoskopski ultrazvuk se pokazao izuzetno korisnim u slikovnom prikazu pankreasnog voda, parenhima, i ekstrahepatičnog bilijarnog sustava. Nezamjenjiva je metoda tijekom ciljane biopsije u pankreasu i peripankreasnom tkivu. Nedostaci su tehnička složenost i potreba za monitoriranom anesteziološkom skrbi [18]. Uloga EUS-a u evaluaciji AP-a je ograničena i prvenstveno usmjerena na dijagnozu koledokolitijaze (osjetljivost 94%, specifičnost 95%) i određivanju potrebe za ERCP-om. Može prikazati anatomske abnormalnosti, što je korisno kod rekurirajućeg idiopatskog AP-a [19]. Također, EUS ima mjesto u dijagnostici neoplastičnih promjena i kroničnog pankreatitisa [18].

### **5. Procjena težine bolesti**

AP je bolest koja obično ima blag i samoograničavajući tijek. U oko 20% slučajeva, bolest će se manifestirati kompliciranim oblikom [4], a u oko 10% slučajeva će biti životno ugrožavajuća. Najteži slučajevi su praćeni hemodinamskom nestabilnošću i višeorganskim zatajenjem [11]. Za procjenu težine stanja najčešće se primjenjuju Ransonovi kriteriji i bodovanje prema APACHE II. Navedena dva sustava evaluacije objedinjuju kliničke i biokemijske parametre [10]. Balthazarov bodovni sustav koristi radiološke parametre, a nezamjenjiv je kod točnog utvrđivanja opsega nekroze pankresa [41]. Rana procjena stupnja težine AP-a je naročito bitna kod pacijenata s rizikom za razvoj teškog oblika bolesti s organskim zatajenjem, a koje je neophodno razlučiti od bolesnika s blagim oblikom bolesti koji zahtjevaju samo osnovnu skrb i nadoknadu tekućine [20].

## 5.1 Klasifikacija akutnog pankreatitisa (Atlanta 2012)

Nova klasifikacija definira tri oblika bolesti: blagi, srednje teški, i teški. Blagi oblik je već opisan kao samoograničavajuća bolest kratkog tijeka. Srednje teški oblik može zahtijevati dužu hospitalizaciju s mogućnošću interventnog pristupa. Za ovaj oblik je karakteristično prolazno organsko zatajenje (kraće od dva dana)[23]. Teški akutni pankreatitis je definiran postojanjem perzistentnog organskog zatajenja koje traje duže od dva dana [20]. Tri najčešće zahvaćena organska sustava su: respiratorni, kardiovaskularni, i renalni. Njihova evaluacija se vrši preko Marshallovog bodovnog sustava, gdje se perzistentno organsko zatajenje definira s 2 ili više bodova za jedan (ili više) od tri navedena organska sustava duže od 48h [23].

**Tablica 1.** Prilagođen Marshallov bodovni sustav za procjenu organskog zatajenja [23]

<b>Organski sustav</b>	<b>0 bod</b>	<b>1 bod</b>	<b>2 bod</b>	<b>3 bod</b>	<b>4 bod</b>
Respiratorni (pO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> )	>400	301-400	201-300	101-200	<101
Renalni (kreatinin u serumu, μmol/l)	<134	134-169	170-310	311-439	>439
Kardiovaskularni (sistolički krvni tlak, mmHg)	>90	<90 (korigira se nadoknadom tekućine)	<90 (ne korigira se nadoknadom tekućine)	<90 (pH < 7,3)	<90 (pH < 7,2)

Razumljivo je da takvu dijagnozu nije moguće postaviti prije 48h. Zbog toga se i stvorila potreba za mjerenjem parametara koji bi olakšali rano prepoznavanje bolesnika izloženih razvoju teškog oblika bolesti [20]. Bolesnici koji razviju kliničku sliku teškog AP-a u ranoj fazi bolesti izloženi su visokoj stopi smrtnosti (30-50%) [24]. Provedbom ranih dijagnostičkih postupaka, stvorena je mogućnost rane terapijske intervencije i smanjenja smrtnosti [20].

## 5.2 Ransonovi kriteriji za težinu akutnog pankreatitisa

Pitanje rane procjene težine AP-a prvi je postavio John HC Ranson 1974 god. Nakon evaluacije 100 slučajeva AP-a, odabrao je 11 kriterija [21]:

**Tablica 2.** Ransonovi kriteriji za procjenu težine AP-a [10]

<b>Kod prijema</b>	
Dob	>55 god.
Leukociti	>15 x 10 <sup>9</sup> /L
LDH	>600 i.j./L
AST	>200 g/L
Kalcij u serumu	<2 mmol/L
<b>Nakon 48h</b>	
Hematokrit	pad >10%
GUK	>10 mmol/L
pO <sub>2</sub>	<60 mmHg
Ureja u serumu	>16 mmol/L
Metabolička acidoza	
Albumini u serumu	<32 g/L

Prisutnost tri ili više Ransonovih kriterija ukazuje na teški AP i lošu prognozu. Procjena na osnovu Ransonovih kriterija ima osjetljivost oko 80% [11], ali zahtjeva vremenski period od 48h da bi se izvršila sva potrebna mjerenja [20].

### 5.3 APACHE II

Bodovanje prema APACHE II sustavu ima široku primjenu u procjeni težine stanja brojnih bolesti. Sustav bodovanja je temeljen na fiziološkim i laboratorijskim vrijednostima te je prilagođen prema dobi i eventualnoj prisutnosti kroničnih bolesti. Pokazuje visoku osjetljivost već nakon 24h od početka simptoma. Čini se da je pretilost povezana s lošijim ishodom AP-a, stoga se indeks tjelesne mase (BMI) koristi kao dodatni parametar u APACHE II sustavu bodovanja [11]. Osam ili više bodova upućuje na teški AP. Unatoče svim prednostima, ovaj sustav bodovanja se u kliničkoj praksi opisuje kao spor, nezgrapan, i suviše složen [20].

**Tablica 3.** Parametri koji se koriste u APACHE II sustavu bodovanja [11]

<b>Fiziološki parametri</b>	<b>Laboratorijski parametri</b>
Tjelesna temperatura	pO <sub>2</sub>
Srčana frekvencija	pH arterijske krvi
Frekvencija disanja	Natrij u serumu
Srednji arterijski tlak	Kalij u serumu
Glasgowska skala za procjenu kome	Kreatinin u serumu
	Hematokrit
	Leukociti

## 5.4 BISAP

Sustav bodovanja BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) je osmišljen s ciljem da se u ranoj fazi AP-a prepoznaju bolesnici s rizikom za razvoj teškog oblika bolesti. Prednost je njegova jednostavna uporaba, budući da se u evaluaciji koristi samo pet parametara: dob > 60god, ureja u serumu > 25mg/dl, umanjene mentalne sposobnosti (GCS<15), razvoj sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS), i postojanje pleuralnog izljeva. Prisutnog tri ili više od navedenih parametara upućuje na teški AP s visokim rizikom za smrtni ishod. U usporedbi s Ransonovim kriterijima i sustavom APACHE II, BISAP sustav pokazuje veću specifičnost, ali manju osjetljivost u procjeni težine stanja [22].

## 5.5 Radiološki pokazatelji težine bolesti

CT s kontrastom je danas slikovna metoda izbora u dijagnostici teškog AP-a. Omogućuje procjenu stupnja proširenosti nekroze, kao i dijagnozu lokalnih komplikacija. Za cjelovit razvoj nekroze je potrebno oko 4 dana od početka epizode teškog AP-a, stoga CT nije naročito koristan u najranijoj fazi bolesti [29]. Bodovni sustav po Balthazaru, na osnovu radioloških pokazatelja dobivenih kontrastom pojačanim CT-om o stupnju pankreasnog povećanja i upale, te prisutnosti i broja kolekcija tekućine, definira pet stupnjeva koji dobro koreliraju s težinom bolesti. Isti je autor navedenim tradicionalnim kriterijima dodao i stupnjevanje prema opsegu pankreasne nekroze temeljem nalaza CT-a. Opseg nekroze je izuzetno značajan dijagnostički podatak, jer je nekroza osnova za razvoj infekcije kao životno ugrožavajuće komplikacije AP-a [42].

**Tablica 4.** Prilagođena klasifikacija težine AP-a prema Balthazarovim kriterijima [42]

<b>Stupanj pankreasne upale</b>	<b>Stupanj pankreasne nekroze</b>
A. Normalan pankreas	1. Bez nekroze
B. Uvećanje pankreasa	2. Do 1/3 pankreasa
C. Peripankreasna upala	3. Do ½ pankreasa
D. Peripankreasno nakupljanje tekućine	4. Više od ½ pankreasa
E. 2 (>2) peripankreasnih nakupina tekućine	

Uloga ultrazvuka je ograničena, jer petraga ne daje informacije o postojanju nekroze. MR može poslužiti kao alternativa CT-u u dijagnostici i procjeni stupnja proširenosti nekroze.

Treba spomenuti da je radiološka obrada često otežana kod kritičnih bolesnika smještenih u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). [29].

### **5.6 Laboratorijski pokazatelji težine bolesti**

Trenutno se proučavaju brojni potencijalni biljezi bitni u ranoj dijagnostici teškog AP-a.

C- reaktivni protein (CRP) se još uvijek smatra laboratorijskim zlatnim standardom u procjeni težine bolesti [25]. CRP je protein akutne faze koji se sintetizira u hepatocitima. Njegovu sintezu induciraju IL-1 i IL-6, stoga CRP doseže maksimum svoje serumske koncentracije tek oko trećeg dana od početka bolesti, i uvijek nakon porasta spomenutih interleukina. Serumske koncentracije između 120 mg/L i 210 mg/L se smatraju graničnim vrijednostima između blagog i teškog AP-a [21]. Drugi biljezi, poput prokalcitonina (PCT) i IL-6, još nisu ušli u rutinsku primjenu. Proteini akutne faze su nedovoljno specifični u ranoj dijagnostici, međutim kod već postavljene dijagnoze postaju izvrsni biljezi praćenja tijeka bolesti [21].

Smatra se da je rana pojava anizocitoze u dobroj korelaciji s težinom bolesti, pa se

preporučuje mjerenje RDW indeksa kod prijema u svrhu ranog prepoznavanja teških oblika AP-a [37]. Tripsin aktivirajući peptid (TAP) ima bitnu ulogu u patofiziologiji AP-a, stoga su u tijeku istraživanja o mogućnostima primjene mjerenja urinarnog TAP-a u okviru rane dijagnostike AP-a. [26].

## **6. Potporna terapija i antibiotska profilaksa**

Premda je AP bolest s visokim morbiditetom i mortalitetom, osnovni tip liječenja je još uvijek konzervativni [27]. Stanje bolesnika mora biti procijenjeno 24h nakon prijema i ponovno nakon 48h, u svrhu što ranijeg prepoznavanja teškog oblika bolesti. Liječenje bolesnika s teškim AP-om se provodi u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL). Bolesnicima s blažim oblikom bolesti također može biti pružena skrb i liječenje u JIL-u, ukoliko kliničar tako prosudi [11]. Osnovni cilj liječenja AP-a je suzbijanje boli i sprječavanje razvoja teškog oblika bolesti s komplikacijama [10].

### **6.1 Nadoknada volumena**

Agresivna nadoknada tekućine u prva 24h se smatra najvažnijim ranim terapijskim postupkom u bolesnika s AP-om. Koristan efekt rane nadoknade tekućine je rezultat održavanja pankreasne mikrocirkulacije, čime se sprječava razvoj nekroze i teškog pankreatitisa [27]. Umanjivanjem sustavnih učinaka upalnih čimbenika, sprječava se razvoj višeorganskog zatajenja. Preporuča se početi s bolusnom infuzijom od 20 mL/kg (1L kroz

1h), i nastaviti kontroliranom nadoknadom od 3-4L kroz 24h. Za potrebe nadoknade volumena najčešće se koriste kristaloidi i koloidi. Većina smjernica preporučuju kristaloidnu otopinu Ringerovog laktata u postupku nadoknade tekućine kod bolesnika s AP-om. Koloidi se preporučuju kod bolesnika sa smanjenim vrijednostima serumskog albumina i hematokrita. Koloidi su učinkovitiji u korekciji hemodinamskog statusa, zbog svog dužeg zadržavanja u intravaskularnom dijelu izvanstanične tekućine. Povraćanje, gubitak tekućine u treći prostor (lumen crijeva, peritoneum), dijaforeza, i nemogućnost oralne ishrane, često imaju za posljedicu nastanak hipovolemije. Korekcija hipovolemije se procjenjuje na osnovu vrijednosti hematokrita, serumске ureje, i serumskog kreatinina [28]. Hipotenziju koja ne reagira na nadoknadu volumena treba korigirati katekolaminima. Po potrebi, treba korigirati acidobazni status, te postići ciljane vrijednosti središnjeg venskog tlaka (10 cmH<sub>2</sub>O) i diureze (>100mL/h) [10].

## **6.2 Analgezija**

Preporučuju se analgetici sa središnjim djelovanjem poput tramadola i pentazocina [10]. Morfij treba izbjegavati zbog mogućeg izazivanja kontrakcije Oddijevog sfinktera i posljedičnog povećanja tlaka u pankreasnom duktalnom sustavu [11]. Analgetici se primjenjuju intravenski. U multimodalnom pristupu, epiduralna analgezija može poslužiti kao zamjenski ili dopunski način primjene [34].



### **6.3 Prehrana**

U prošlosti je vrijedilo pravilo da bolesnik s AP-om mora gladovati, tj. ne smije uzeti ništa „na usta“ [27]. Takav terapijski protokol je imao za posljedicu atrofiju crijevne sluznice i povećan rizik za infekciju, zbog povećane propusnosti crijevne stijenke i posljedične translokacije bakterija iz crijevnog lumena [30]. Danas se preporuča što ranija enteralna prehrana s ciljem spriječavanja bakterijske kolonizacije crijeva [10]. U blažim oblicima bolesti, korisnim se pokazala rana oralna prehrana mekanom, netekućom hranom s niskim sadržajem masti. Enteralna prehrana se preporuča nakon što se prekine s analgetskom terapijom, auskultira se normalan peristaltički šum, te nakon što iščeznu simptomi mučnine i povraćanja. Najčešće je riječ o vremenskom periodu od jednog tjedna [27]. U bolesnika s teškim AP-om, oralna ishrana vjerojatno neće biti moguća nekoliko tjedana [11], stoga se preporuča započeti s enteralnom prehranom unutar 72h od prijema u bolnicu [27]. Takvim pristupom se omogućava očuvanje imunološkog integriteta crijeva, čime se smanjuje rizik za infekciju, i smanjuje mortalitet [30]. Enteralna prehrana se može provesti upotrebom nazogastrične ili nazojejunalne sonde. Ukoliko bolesnik ne podnosi enteralnu prehranu, ili ukoliko nema zadovoljavajućeg ispravka metaboličkog deficita, treba što ranije uvesti parenteralnu prehranu [27]. Ne preporuča se primjena probiotika kod bolesnika s AP-om, jer se nisu pokazali korisnim u smanjenju rizika za infekciju i smanjenju mortaliteta [30].

### **6.4 Antibiotička terapija i profilaksa**

S obzirom da su infekcije odgovorne za oko 80% smrti od AP-a, opravdano je postaviti pitanje korisnosti antibiotičke profilakse. Patofiziološki mehanizam infekcije u AP-u još uvijek nije u

potpunosti jasan, ali se pretpostavlja da infekcija nastaje kolonizacijom gušterače crijevnim patogenima [31]. Najčešće je riječ o Gram- negativnim bakterijama [36]. Većina današnjih smjernica ne preporuča primjenu antibiotika u profilaksi AP-a, jer nema dokazanog doprinosa u smanjenju morbiditeta i mortaliteta [34]. Antibiotička terapija, s druge strane, je opravdana u slučaju dokazanog izvora infekcije u gušterači [27]. Infekcija se dokazuje pozitivnim nalazom hemokulture ili ciljane aspiracijske punkcije pankreasne nekroze [10]. U dijagnozi mogu pomoći i radiološki vidljivi mjehurići plina unutar ili oko nekroze [35]. Karbapenemi su antibiotici izbora, zbog dobrog prodiranja u pankreasno tkivo. Primjenjuju se tijekom 7-14 dana [10]. Problematika antibiotičke profilakse u AP-u još uvijek ostaje kontroverzna tema, podložna daljnim istraživanjima i raspravama [31].

## **6.5 Novi farmakološki pristup**

Mnoga klinička istraživanja pokazuju obećavajuće rezultate u okviru novog farmakološkog liječenja AP-a. Novi terapijski pokušaji uključuju antisekretorne čimbenike, inhibitore proteaze, antioksidanse, imunomodulatore, i antiupalne lijekove [32]. Terapijski ciljevi su usmjereni prema inhibiciji energičnog upalnog odgovora u ranoj fazi bolesti (<24h), uz istodobno očuvanje normalne imunološke funkcije, te imunostimulacijskom terapijom nakon 72h [33]. Čini se da i kortikosteroidna terapija malim dozama (npr. 10mg/kg hidrokortizona) doprinosi kraćem trajanju bolesti, rjeđoj potrebi za kirurškim liječenjem, i smanjenju mortaliteta kod teškog AP-a [39]. Očekuje se da će neki od navedenih terapijskih postupaka uskoro postati dio standardnog kliničkog pristupa u liječenju AP-a [32].

## **7. Invazivno liječenje**

Akutni pankreatitis je bolest koja se najčešće liječi konzervativno, međutim u određenim indikacijama je neophodno primjeniti endoskopsko i/ili kirurško liječenje [10]. To naročito vrijedi za slučajeve teškog AP-a s mnogobrojnim komplikacijama, gdje možemo očekivati dugotrajno liječenje (40 do 50 dana) [41].

### **7.1 Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP)**

Ovom endoskopskom intervencijom se učini papilotomija i ekstrakcija kamenca iz koledokusa [10]. ERCP je potrebno učiniti kod bolesnika s AP-om uzrokovanim bilijarnom opstrukcijom žučnim kamencem (naročito ako je bolest dodatno komplicirana kolangitisom) [11]. Rana primjena ERCP-a (unutar 72h od prijema) je povezana sa značajnim smanjenjem pojave lokalnih komplikacija bolesti. ERCP se ne preporuča kod bolesnika s teškim AP-om, a kod kojih nije dijagnosticiran kolangitis ili opstrukcija koledokusa [7].

### **7.2 Zbrinjavanje nekroze**

Dok se sterilna nekroza gušterače može liječiti konzervativno, inficirana nekroza zahtjeva invazivni pristup [35]. Invazivni pristup treba razmotriti i kod slučajeva AP-a bez dokazane infekcije, a koji je praćen organskim zatajenjem dužim od 4 tjedna [7]. Nekrozu je važno zbrinuti, jer je ona pogodan medij za nastanak teške infekcije, odnosno razvoj sepse [11]. U prošlosti se inficirana nekroza zbrinjavala ranom laparotomijom i debridmanom, što je bilo

praćeno dugotrajnom insuficijencijom gušteraće, i visokom stopom mortaliteta. Danas se primjenom perkutane kateterske drenaže može uspješno zbrinuti 35-70% slučajeva pankreasne i peripankreasne nekroze, bez potrebe za nekrosectomijom [35]. Kateter se najčešće uvodi kroz lijevi bok, retroperitonealno, pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a. Moguće komplikacije drenažnog postupka su: krvarenje u abdomenu, perforacija kolona, gastrointestinalna, i pankreasna fistula [34]. Ukoliko se ukaže potreba za nekrosectomijom, prednost se daje minimalno invazivnim endoskopskim intervencijama transgastričnim, laparoskopskim, i retroperitonealnim putem [11]. Ukoliko navedeni postupci ne doprinesu oporavku bolesnika, potrebno je primijeniti kirurško lijećenje. Kad god je moguće, vrijeme izvođenja otvorene kirurške nekrosectomije treba odložiti najmanje 4 tjedna od početka bolesti. Korist odgođenog zahvata proizlazi iz činjenice da u kasnoj fazi AP-a dolazi do demarkacije nekroze, što smanjuje rizik za ozljedu zdravog tkiva. Jednako tako, odgođeni kirurški zahvat rezultira manjim rizikom nastanka krvarenja i manjom smrtnošću [7]. Perkutana drenaža, kao rani terapijski postupak, omogućava da se dobije na vremenu potrebnom za kiruršku nekrosectomiju. Također služi za zbrinjavanje postoperativnih nakupina tekućine [34].

## **8. Komplikacije i prognoza bolesti**

AP je bolest koja može biti praćena lokalnim i sustavnim komplikacijama. Prema Atlanta kriterijima, razvoj jedne (ili više) lokalnih komplikacija je dostatno za dijagnozu teškog AP-a [36].

**Tablica 5.** Komplikacije akutnog pankreatitisa (prema Atlanta kriterijima) [36]

<b>Lokalne komplikacije</b>	<b>Sustavne komplikacije</b>
Pankreasna pseducista	Infekcija (potvrđena kulturom)
Pankreasni ascites	Refraktorna hipotenzija
Pankreasna fistula	Akutno bubrežno zatajenje
Pankreasna nekroza	Novonastala respiratorna insuficijencija
	Simptomatski pleuralni izljev
	Novonastali plućni edem
	Novonastalo srčano zatajivanje
	Acidoza ( $\text{pH} < 7.25$ )
	Gastrointestinalno krvarenje ( $> 500 \text{ mL} / 24 \text{ h}$ )
	Novonastala DIK

Komplikacije nastale tijekom prvog tjedna bolesti su odraz sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS), koji za posljedicu može imati poremećaj funkcije jednog (ili više) organskih sustava [11], ali uglavnom ne dolazi do perzistentnog organskog zatajenja [2]. Najznačajnije sustavne komplikacije su respiratorna i renalna insuficijencija, stoga ih mnogi smatraju nezavisnim prognostičkim čimbenicima [36]. Nakon prvog tjedna, komplikacije su najčešće posljedica pankreasne nekroze. To naročito vrijedi u slučajevima ekstenzivne nekroze koja zahvaća više od 50% gušterače [11]. Sekundarne infekcije su najteža komplikacija AP-a, jer indukcijom višeorganskog zatajenja najviše doprinose smrtnosti. Javljuju se u 1-10% slučajeva AP-a, a rezultiraju smrtnim ishodom u oko 80% slučajeva [36]. Brojnost komplikacija u teškom AP-u katkad zahtjeva opetovane kirurške zahvate [10]. Kod takvih bolesnika se može očekivati razvoj pankreasne insuficijencije (endokrinog i egzokrinog dijela) s posljedičnom malapsorpcijom i dijabetesom [11]. Treba misliti i na recidive AP-a koji se mogu javiti kod bolesnika kojima nije učinjena evakuacija žučnih kamenaca [10].

Prema tome, ključna mjera za prevenciju AP-a bilijarne etiologije je kolecistektomija [38]. Recidivima su skloni i bolesnici s alkoholnom etiologijom bolesti [10] te oni sa značajnom ozljedom pankreasnog duktalnog sustava [11].

Prognozu bolesti dobro opisuje stopa mortaliteta koja danas iznosi oko 5%. Opaženo je smanjenje stope mortaliteta posljednjih desetljeća, ponajprije zahvaljujući boljim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Posebno treba istaknuti bolju radiološku dijagnostiku, primjenu ranog ERCP-a, enteralnu prehranu, i bolju skrb za kritične bolesnike u JIL-u [36]. Smrtni slučajevi su gotovo u pravilu vezani za teške oblike AP-a, dok blagi i srednje teški oblici obično završavaju potpunim oporavkom bez dugotrajnih posljedica [11]. Nema dokazane povezanosti između stope mortaliteta i etiologije AP-a [38].

## Zaključak

Liječenje AP-a zahtjeva sustavan i multidisciplinarnan pristup. Neophodna je iscrpna anamneza (ili heteroanamneza) i detaljan fizikalni pregled s ciljem diferencijalne dijagnoze AP-a u odnosu na druge bolesti koje se manifestiraju akutnim abdomenom, a naročite one koje zahtjevaju hitno kirurško liječenje. Najznačajniji laboratorijski pokazatelj pankreasne upale je trostruki porast vrijednosti amilaza i lipaza. Zahvaljujući endoskopskom ultrazvuku, moguća je pouzdana rana dijagnoza AP-a bilijarne etiologije. Od presudne važnosti za smanjenje morbiditeta i mortaliteta je što ranije prepoznavanje bolesnika s kliničkom slikom teškog oblika bolesti, ili s rizikom za njen razvoj. Povišene serumske vrijednosti proteina akutne faze predstavljaju pouzdan biljeg u stratifikaciji rizika za razvoj teškog AP-a. Pouzdanu procjenu težine bolesti daju standardizirani sustavi bodovanja poput Ransonovih kriterija i APACHE II. Bolesnicima s težim oblikom bolesti treba omogućiti 24- satnu skrb i liječenje u JIL-u, dok onima s blagim oblicima bolesti može biti dovoljna samo potporna terapija. Bez obzira na težinu stanja, svakom bolesniku s AP-om je potrebno intravenski nadoknaditi tekućinu, omogućiti ranu peroralnu ili enteralnu ishranu, te učiniti ERCP kod bilijarne etiologije komplicirane kolangitisom. Antibiotску profilaksu treba izbjegavati. Važno je znati da je najveći dio smrtnih slučajeva AP-a posljedica zatajenja jednog (ili više) organskih sustava s infekcijom pankreasne nekroze kao pokretačkim patofiziološkim mehanizmom tj. uzrokom. CT s kontrastom je preporučena dijagnostička metoda kod utvrđivanja opsega nekroze, dok je pomoću aspiracijske biopsije omogućena detekcija bakterijskih sojeva. Zbrinjavanje inficirane nekroze zahtjeva novi složeni terapijski pristup koji podrazumijeva kombinaciju sljedećih postupaka: primjena antibiotika, perkutana drenaža, minimalno invazivne endoskopske intervencije, i kirurško liječenje.

## **Zahvale**

Najljepše se zahvaljujem svome mentoru, prof.dr.sc. Žarku Babiću, na strpljenju, i korisnim savjetima koje mi je pružio tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se svojim kolegicama i kolegama, koji su samnom podijelili ugodne trenutke studiranja.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebno roditeljima, na ljubavi i podršci tijekom cijelog života.



## Literatura

1. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Mar 15 2018;6216218798
2. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019 May 6;7(9):1006-1020
3. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(6):1252-61
4. Rashid MU, Hussain I, Jehanzeb S, Ullah W, Ali S, Jain AG, Khetpal N, Ahmad S. Pancreatic necrosis: Complications and changing trend of threatment. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Apr 27;11(4):198-217
5. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane database Syst Rev.* Apr 21;4:CD012010
6. Grassedonio E, Toia P, La Grutta L, Palmucci S, Smeraldi T, Cutai G, Albano D, Midiri F, Galia M, Midiri M. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis. *Gland Surg.* 2019 Apr;8(2):123-132
7. Leppaniemi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019 Jun 13;14:27
8. Janisch N, Gardner T. Recent advances in managing acute pancreatitis. *F1000Res.* 2015 Dec 18;4

9. Barrera K, Stanek A, Okochi K, et al. Acinar cell injury induced by inadequate unfolded protein response in acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2018;9(2):37–46
10. Papa B (2008) Upalne bolesti gušterače. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak, str: 889-893.
11. AK Burroughs, D Westaby (2012) Liver, biliary tract and pancreatic disease. Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*, eighth edition. Oxford: Saunders, str: 361-364.
12. R. Pezzilli, A. Zerbi, V. Di Carlo, C. Bassi, G. F. Delle Fave, and the Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2010; 10(5): 523–535.
13. Adarsh P Shah, Moustafa M Mourad, Simon R Bramhall. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J Inflamm Res.* 2018;11:77–85
14. Chamara Basnayake, Dilip Ratnam. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust Prescr.* 2015 Aug; 38(4): 128–130
15. Oluyemi Komolafe, Stephen P Pereira, Brian R Davidson, Kurinchi Selvan Gurusamy. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr; 2017(4): CD012645
16. Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 21;4:CD012010
17. Sultan S, Baillie J. What Are the Predictors of Post-ERCP Pancreatitis, and How Useful Are They?. *JOP.* 2002 Nov;3(6):188-94
18. Kiran K Busireddy, Mamdoh AIObaidy, Miguel Ramalho, Janaka Kalubowila, Liu Baodong, Ilaria Santagostino, Richard C Semelka. Pancreatitis- imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 August 15; 5(3): 252-270

19. Christopher W Teshima, Gурpal S Sandha. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and treatment of pancreatic disease. *World J Gastroenterol* 2014 August 7; 20(29): 9976-9989
20. Makoto Otsuki, Kazunori Takeda, Seiki Matsuno, Yasuyuki Kihara, Masaru Koizumi, Masahiko Hirota, Tetsuhide Ito, Keisho Kataoka, Motoji Kitagawa, Kazuo Inui, Yoshifumi Takeyama. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013 September 21; 19(35): 5798-5805
21. Åke Andrén Sandberg, Anders Borgström. Early Prediction of Severity in Acute Pancreatitis. Is This Possible? *JOP. J Pancreas (Online)* 2002; 3(5):116-125
22. Wei Gao, Hong-Xia Yang, Cheng-En Ma. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(6): e0130412.doi:10.1371/journal.pone.0130412
23. Michael G. Sarr. 2012 revision of the Atlanta Classification of acute pancreatitis
24. D. Cochior, S. Constantinoiu, C. Copăescu, D. Şerbănoiu, R. Birlă, M. Boeriu. Clinical importance of the determinant-based classification of acute pancreatitis severity. *Chirurgia (Bucur)* 2013 Sep-Oct; 108(5): 631–642
25. Sebastian Manuel Staubli, Daniel Oertli, Christian Andreas Nebiker. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015; 52(6): 273–283
26. Wei Huang, Kiran Altaf, Tao Jin, Jun-Jie Xiong, Li Wen, Muhammad A Javed, Marianne Johnstone, Ping Xue, Christopher M Halloran, Qing Xia. Prediction of the severity of acute pancreatitis on admission by urinary trypsinogen activation peptide: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013 July 28; 19(28):4607-4615

27. Nigeen H. Janisch, Timothy B. Gardner. Advances in Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016 March; 45(1):1–8
28. Aakash Aggarwal, Manish Manrai, Rakesh Kochhar. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014 December 28; 20(48):18092-18103
29. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol* 2014 October 14;20(38):13879-13892
30. Attila Oláh, Laszlo Romics Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: A review of the current evidence. *World J Gastroenterol* 2014 November 21;20(43):16123-16131
31. Žilvinas Dambrauska, Antanas Gulbina, Juozas Pundzius, Giedrius Barauska. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007; 43(4)
32. Swetha Kambhampati, Walter Park, Aida Habtezion. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014 December 7; 20(45): 16868-16880
33. Jing Li, Wen-Juan Yang, Lu-Ming Huang, Cheng-Wei Tang. Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2014 December 7; 20(45): 16935-16947

34. George Kokosis, Alexander Perez, Theodore N Pappas. Surgical management of necrotizing pancreatitis: An overview. *World J Gastroenterol* 2014 November 21; 20(43): 16106-16112
35. John-Edwin Thomson, Sven M Van Dijk, Martin Brand, Hjalmar C Van Santvoort, Marc G Besselink. Managing Infected Pancreatic Necrosis. *Chirurgia* (2018);113(3): 291-299
36. Ivana Mikolašević, Irena Krznarić Zrnić, Davor Štimac. Approach to the patient with suspected acute pancreatitis. *Medicina fluminensis* 2013;49(4):356-363
37. Goyal H, et al. Prognostic value of admission red blood cell distribution width in acute pancreatitis: a systematic review. *Ann Transl Med.* 2017 Sep;5(17):342
38. Mandalia A, Wamsteker EJ and DiMagno MJ. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis [version 2; referees: 2 approved] *F1000Research* 2019,7(F1000 Faculty Rev):959
39. Li-Hua Dong<sup>1</sup>, Zhong-Min Liu, Shi-Ji Wang, Shu-Jie Zhao, Dong Zhang, Ying Chen, Yu-Shan Wang. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(7):7654-7660
40. Veit Phillip, Jörg M Steiner, Hana Algül. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 August 15;5(3):158-168

41. Martinović- Galijašević, Senka. Akutni pankreatitis u praksi liječnika obiteljske medicine. *Acta Med Croatica*, 69 (2015): 357-364
42. Papa B. (2002) Akutni pankreatitis. U: Vucelić, B i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Zagreb: Medicinska naklada, str: 961-989.

## **Životopis**

Rođen sam 15. srpnja 1991. godine u Bihaću (Bosna i Hercegovina). Pohađao sam Osnovnu školu Harmani II, a potom Opću gimanziju u sklopu Katoličkog školskog centra Ivan Pavao II. u Bihaću. Sve razrede osnovne i srednje škole sam završio s odličnim uspjehom. 2010. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija sam bio član CroMSIC-a (međunarodna udruga studenata medicine). Aktivno se služim engleskim jezikom.

