

Akutna upala gušterače

Cetinić, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:636515>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-16**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Filip Cetinić

Akutna upala gušterače

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Jedinici intenzivne skrbi Zavoda za hitnu i intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice u Zagrebu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Vesne Degoricije i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

KRATICE

HIV - humane imunodeficiency virus (virus humane imunodeficijencije)

ERCP - endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

SIRS - systemic inflammatory response syndrome (sindrom sustavnog upalnog odgovora)

PAF - platelet activation factor (čimbenik aktivacije trombocita)

TNF - tumor necrotizing factor (čimbenik nekroze tumora)

IL - interleukin

NO - dušični oksid

ARDS - adultni respiratorni distresni sindrom

MR - magnetska rezonanca

CT - kompjutorizirana tomografija

CECT - contrast enhanced computed tomography (kontrastom pojačana kompjutorizirana tomografija)

MRCP - MR kolangiopankreatografija

GUK - glukoza u krvi

LDH - laktat-dehidrogenaza

AST - aspartat-aminotransferaza

CRP - C-reaktivni protein

ITM - indeks tjelesne mase

CVT - centralni venski tlak

TPN - total parenteral nutrition (totalna parenteralna prehrana)

ICAM-1 - intracellular adhesion molecule 1 (unutarstanična adhezijska molekula 1)

VCAM-1 - vascular cell adhesion molecule 1

Sadržaj:

UVOD.....	1
ETIOLOGIJA.....	3
PATOGENEZA.....	6
PATOLOGIJA.....	8
KLINIČKA SLIKA.....	9
DIJAGNOZA.....	11
DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA.....	20
LIJEČENJE.....	22
KOMPLIKACIJE.....	27
PROGNOZA.....	30
ZAKLJUČAK.....	31
ZAHVALE.....	32
LITERATURA.....	33
ŽIVOTOPIS.....	38

AKUTNA UPALA GUŠTERAČE

Sažetak

Akutna upala gušterače je složena i potencijalno teška bolest. Incidencija bolesti je u porastu, prvenstveno zbog povećane izloženosti čimbenicima rizika kao i zbog očekivanog duljeg trajanja života. Uzroci akutne upale gušterače su mnogobrojni, a najčešći su kolelitijaza i alkoholizam. Točan i potpun mehanizam nastanka akutne upale gušterače i dalje nije u cjelosti poznat. Međutim, u zadnje vrijeme je došlo do značajnog preokreta u shvaćanju patogeneze. U tom novom konceptu središnje mjesto zauzima oštećenje acinarne stanice i posljedični razvoj upalne kaskade. Akutna upala gušterače može biti ili blaga do srednje teška (intersticijska) ili teška (nekrotizirajuća). Glavni simptom akutne upale gušterače u oba oblika je intenzivna bol, najčešće lokalizirana u epigastriju, dok ostali simptomi ovise o težini bolesti. Liječnicima danas na raspolaganju stoje brojne dijagnostičke metode, ali je detaljan klinički pregled i dalje od iznimne važnosti. Uzimajući to u obzir, najčešće se u dijagnostici mjere razine aktivnosti serumskih lipaza i amilaza, a CT se smatra "zlatnim standardom" za pouzdanu dijagnozu teške akutne upale gušterače. Procjena težine bolesti je izuzetno bitna pa tako danas postoje mnogi sustavi pomoću kojih se može precizno odrediti težina ove bolesti, kao što su Ransonovi kriteriji i APACHE II sustav. Iako specifično liječenje ovisi o težini bolesti, glavni ciljevi liječenja su univerzalni, a to su: ograničavanje sustavnih komplikacija, prevencija razvoja nekroze gušterače i sprječavanje infekcije u slučajevima kada je nekroza već nastala. Središnje mjesto u terapiji danas zauzima potporno liječenje i sprječavanje komplikacija. Komplikacije akutne upale gušterače mogu biti lokalne i sistavne. Najopasnija lokalna komplikacija je inficirana nekroza, dok je najopasnija sistavna komplikacija višeorgansko zatajenje. Prognoza bolesti ovisi o težini i prisutnosti komplikacija. Najgoru prognozu ima teška akutna upala gušterače s razvijenom inficiranom nekrozom kod koje mortalitet može iznositi čak 25%.

KLJUČNE RIJEČI: akutna upala gušterače, kolelitijaza, alkoholizam, upalna kaskada, bol, težina bolesti, inficirana nekroza, komplikacije

ACUTE PANCREATITIS

Abstract

Acute pancreatitis is a complex and potentially severe disease. The incidence of the disease is on the rise, primarily because of an increased exposure to risk factors as well as an increased life expectancy. There are numerous causes of acute pancreatitis of which the most common are cholelithiasis and alcoholism. The exact and complete pathogenetic mechanism of acute pancreatitis is still not entirely known. However, recently there has been a significant shift in the perceiving of this mechanism. The damage to the acinar cell and the subsequent inflammatory cascade is the basic process in this new concept. Acute pancreatitis can be mild to moderately severe (interstitial) or severe (necrotizing). The basic symptom of either degree of the disease severity is an intensive pain, most often localised in the epigastrium, while other symptoms vary according to the disease severity. Doctors today have numerous diagnostic "tools" at their disposal, but the thorough physical examination is still of a paramount importance. Considering that, measuring serum lipase and amylase concentrations is still the most often used diagnostic method, while the CT-scan is regarded as the "gold standard" for a reliable diagnosis of severe acute pancreatitis. Assessing the disease severity is very important and there are numerous systems which can be used for the accurate assessment of the disease severity, such as the Ranson's criteria and the APACHE II score. Although the specific therapy depends on the disease severity, the main therapeutic goals are universal and they are: limiting systemic complications, the prevention of development of pancreatic necrosis and the prevention of infection when the necrosis has already occurred. Today, the therapy is based on the supportive care and the prevention of complications. Complications of acute pancreatitis can be local and systemic. The most dangerous local complication is the infected necrosis, whilst the most dangerous systemic complication is a multi-organ failure. The prognosis of the disease depends on the disease severity as well as the presence of complications. Acute pancreatitis with the developed infected necrosis has the worst prognosis with an overall mortality of up to 25%.

KEYWORDS: acute pancreatitis, cholelithiasis, alcoholism, inflammatory cascade, pain, disease severity, infected necrosis, complications

UVOD

Akutna upala gušterače je upalni proces egzokrinog dijela gušterače, praćena najčešće jakim bolovima u gornjem dijelu abdomena i povišenim vrijednostima serumske amilaze i lipaze (1). Akutna upala gušterače je potencijalno opasna i teška bolest. Najčešći uzroci su žučni kamenci i alkoholizam (2). Inicijalni proces u patogenezi akutne upale gušterače je prerana unutarstanična aktivacija tripsinogena u tripsin koja posljedično dovodi do autolize tkiva gušterače (3). Terminologija akutne upale gušterače je u prošlosti izazivala mnoge nedoumice te je postalo jasno kako je potrebno izraditi adekvatnu klasifikaciju bolesti, stoga je u tu svrhu održano nekoliko konferencija te je konačno 1992. godine u Atlanti prihvaćena klasifikacija koja se održala do danas. Klasifikacija iz Atlante je pružila važne kliničke podatke o bolesti i njenim komplikacijama, kao i temelj za učinkovitiju dijagnostiku i terapiju (3). Prema navedenoj klasifikaciji, akutna upala gušterače se dijeli na:

1. Blagu ili srednje tešku akutnu upalu gušterače koja pogađa 80 - 90% pacijenata, a karakterizira je izostanak komplikacija ili teških višeorganskih posljedica te rezultira potpunim oporavkom.
2. Tešku akutnu upalu gušterače koja se javlja u 10 - 20% pacijenata, a praćena je teškim i kompliciranim kliničkim tijekom te višeorganskim zatajenjem. Ovaj oblik bolesti ima visoku smrtnost koja iznosi oko 25% (4).

Akutna upala gušterače je najčešća bolest gušterače i vrlo značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata primljenih u bolnicu zbog boli u abdomenu te upravo zbog toga predstavlja i izrazito opterećenje zdravstvenog sustava na globalnoj razini (5-7.). Incidencija bolesti varira i kreće se između 4.9/100.000 i 73.4/100.000 (8, 9.). Iako je incidencija bolesti varijabilna, sa sigurnošću se može tvrditi da je u porastu. Glavni razlozi porasta incidencije su povećana zlouporaba alkohola te produljenje životne dobi kao rizični čimbenik za povećanu incidenciju žučnih kamenaca u oba spola (4). Ukupni mortalitet akutne upale gušterače iznosi oko 10%. U 80% slučajeva se radi o blagoj ili srednje teškoj upali s pozitivnim ishodom, dok je u preostalih 20% slučajeva riječ je o teškoj bolesti koja dovodi do smrti u 98% slučajeva od ukupnog broja pacijenata oboljelih od akutne upale gušterače (10). U postavljanju dijagnoze akutne upale gušterače je potrebno detaljno pregledati pacijenta te provesti brojne laboratorijske i radiološke pretrage od kojih se najčešće koriste mjerenje razine

aktivnosti serumske amilaze i lipaze te kompjutorizirana tomografija (CT) koja služi za potvrdu dijagnoze teške akutne upale gušterače (3). Liječenje akutne upale gušterače uvelike ovisi o težini bolesti. Glavni cilj liječenja blage do srednje teške akutne upale gušterače je potporno liječenje uz adekvatnu nadoknadu tekućine, liječenje boli i adekvatnu nutritivnu potporu. Liječenje teške akutne upale gušterače je vrlo zahtjevno i složeno te se takvi pacijenti liječe u jedinicama intenzivne skrbi uz potpuni i trajni nadzor i multidisciplinarni pristup (3). Oko polovice oboljelih od teške akutne upale gušterače umre tijekom prvog tjedna zbog razvoja višestrukog zatajenja organa s vrhuncem incidencije zatajenja organa od oko 17% prilikom prvoga dana bolesti (11, 12). Uzroci smrti nakon prvog tjedna bolesti su sepsa, posebice u inficiranoj nekrozi, kao i ostale komplikacije. Upravo je zbog ovako visoke smrtnosti od iznimne važnosti na vrijeme prepoznati i ispravno odrediti težinu bolesti kako bi se moglo započeti s adekvatnom terapijom (13, 14).

ETIOLOGIJA

Najčešći uzroci akutne upale gušterače su kolelitijaza i alkoholizam, ali postoje i mnogi drugi, iako rjeđi uzroci, kao što su: hiperlipidemija, nasljeđe, hiperparatireoidizam i hiperkalcemija, anatomske promjene, neki lijekovi, infektivni agensi i toksini, medicinski zahvati te idiopatska upala gušterače koju ima oko 10% pacijenata. U Hrvatskoj je kolelitijaza češći uzrok u žena (70%), dok je alkoholizam češći u muškaraca (60%) (1, 4).

Kolelitijaza

Kolelitijaza je jedan od dva najčešća uzroka akutne upale gušterače. Međutim, kamenci su često toliko maleni da se slikovnim metodama ne mogu dokazati, pa se takvi slučajevi klasificiraju kao idiopatski. Postoji dijagnostička metoda kojom se ipak može dokazati da se radi o kolelitijazi (tj. mikrolitijazi), a to je pažljiva analiza duodenalnog aspirata pri kojoj se u oko dvije trećine pacijenata pronađu kristali kolesterolskog monohidrata i kalcijeva bilirubinata (3).

Alkoholizam

Drugi najčešći uzrok akutne upale gušterače je alkohol, koji se u Hrvatskoj javlja u 50% slučajeva u muškaraca i 30% slučajeva u žena (3). Točan mehanizam nastanka akutne upale gušterače uslijed prekomjerne konzumacije alkohola nije potpuno jasan te postoji nekoliko teorija. Također se pretpostavlja da pušenje u kombinaciji s alkoholom povećava rizik nastanka akutne upale gušterače (15).

Hipertrigliceridemija

Hipertrigliceridemija se često nađe u akutnoj upali gušterače. Rizik nastanka bolesti se povećava u slučaju zajedničkog djelovanja umjerene hipertrigliceridemije i dijabetesa ili konzumacije alkohola. Mogući mehanizam nastanka akutne upale gušterače, u ovom slučaju, je oslobađanje masnih kiselina sa sekundarnim oštećenjem acinarnih stanica. Smatra se da visoke koncentracije triglicerida u serumu povećavaju rizik nastanka akutne upale gušterače te se u kombinaciji s kolelitijazom javlja puno teža klinička slika (3, 16).

Nasljede

Postoji i mogućnost nastajanja nasljedne akutne upale gušterače. Ova bolest se nasljeđuje autosomno dominantno, a obilježena je epizodama recidivirajućih, intenzivnih boli u epigastriju, koje započinju prije 20. godine života te pojavom u još najmanje dva člana obitelji (3). Smatra se da su tri gena važna u razvoju nasljednog oblika akutne upale gušterače, a to su PRSS1, SPINK1 i CFTR (17).

Hiperkalcemija

Hiperkalcemija može dovesti do razvoja akutne upale gušterače, bilo u sklopu hiperparatireoidizma ili uzrokovana nekim drugim uzrokom (npr. koštane metastaze tumora, intravenska primjena visokih doza kalcija) (3). Poremećaj ravnoteže serumskog kalcija s povišenim razinama istog dovodi do prerane unutarstanične aktivacije tripsinogena i razvoja kaskade aktivacije gušteračnih enzima koji rezultiraju akutnom upalom gušterače (17).

Anatomske promjene

Pojedine anatomske promjene predisponiraju razvoju akutne upale gušterače. Najčešće su s akutnom upalom gušterače udruženi prstenasta gušterača te duodenalni divertikuli i ciste. U tim je stanjima, najvjerojatnije, povećan tlak u duodenumu koji dovodi do refluksa aktiviranih enzima u gušteračni vod. Disfunkcija Oddijeva sfinktera u obliku fibroze ušća te povišenog bazalnog tlaka (normalne vrijednosti iznose oko 15 mmHg) ili diskinezije sfinktera s povišenim tlakom, ali bez fibroze, također mogu dovesti do razvoja akutne upale gušterače. Opstrukcija glavnog gušteračnog voda, primjerice tumorom, može isto dovesti do razvoja razmatrane bolesti. Neki od tih tumora su adenokarcinom gušterače ili metastatski karcinomi. (3).

Lijekovi

Lijekovi su važan, iako ne čest etiološki faktor u akutnoj upali gušterače (3). Osnovni mehanizam kojim neki lijekovi uzrokuju ovu bolest je još uvijek slabo poznat, ali je dokazano da postoje određene grupe pacijenata koje su osjetljivije na razvoj toga oblika bolesti, kao što su djeca, stariji te HIV pozitivni (18). Neki lijekovi kod kojih

postoji sigurna povezanost s razvojem akutne upale gušterače su primjerice: azatioprin, diuretici (furosemid), estrogeni, citostatici (3).

Infektivni uzročnici i toksini

Neki infektivni uzročnici, kao i toksini, mogu izazvati akutnu upalu gušterače. Virusna upala gušterače može se javiti u parotitisu, infekciji *Coxsackie B* virusom ili Epstein-Barrovim virusom. Najčešći bakterijski uzročnici akutne upale gušterače su tuberkuloza, bruceloza i leptospiroza. Gljivični uzročnici koji su dokumentirani su *Aspergillus* i *Candida*. Dokumentiran je i slučaj razvoja akutne upale gušterače pri opstrukciji glavnog gušteračnog voda uslijed parazitarne infestacije askarisom. Toksin za koji je dokazano da može uzrokovati akutnu upalu gušterače je toksin škorpiona. (3).

Medicinski zahvati

Medicinski zahvati koji mogu uzrokovati akutnu upalu gušterače su endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) te velike abdominalne operacije ili operacije same gušterače. Post-ERCP pankreatitis je najčešći ijetrogeni oblik bolesti, dok je post-operativni pankreatitis često neprepoznat i praćen visokom smrtnošću, čak do 33% (3).

Trauma

Tupa trauma gornjeg dijela abdomena dovodi se u vezu s nastankom akutne upale gušterače. Tipičan primjer je udarac vozača u volan automobila pri čemu nastaje kompresija gušterače između volana i kralježnice (3).

Idiopatska akutna upala gušterače

Na kraju treba napomenuti da i dalje postoji udio pacijenata, otprilike 10%, kod kojih nije moguće identificirati osnovni uzrok bolesti (4). Međutim, važno je istaknuti da se kod svih idiopatskih upala gušterače treba posumnjati na skrivenu kolelitijazu, tj. mikrolitijazu te kod takvih pacijenata učiniti ERCP i provesti mikroskopsku analizu žuči (3).

Treba težiti otkrivanju točne etiologije akutne upale gušterače u što više slučajeva, pri čemu je preporuka utvrditi etiologiju u 75% do 80% slučajeva, dok se idiopatskima preporučuje smatrati najviše 20% do 25% slučajeva (3).

PATOGENEZA

Točan mehanizam nastanka akutne upale gušterače još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Prema davno prihvaćenoj ideji, početni poremećaj u patogenezi akutne upale gušterače je aktivacija tripsinogena u tripsin. Tripsin potom razne proenzime pretvara u aktivne enzime te dovodi do kaskadne reakcije koja konačno dovodi do razvoja bolesti. U literaturi se navode 3 teorije koje bi mogle objasniti zašto dolazi do prerane aktivacije tripsinogena, a to su: duktalna, acinarna i mješovita duktalno-acinarna teorija. Nijedna od tih teorija ne uspijeva u potpunosti objasniti mehanizam nastanka bolesti jer svaka teorija ima ograničenja i nedostatke, primarno zbog toga što pokušava objasniti razvoj ove kompleksne bolesti kroz pojedine uzroke. Duktalna teorija se temelji na opažanju česte udruženosti kolelitijaze i akutne upale gušterače. Prema ovoj teoriji, djelovanje žučnog kamenca (bilo da se radi o opstrukciji ili o leziji na razini Vaterove papile ili Oddijeva sfinktera) omogućuje refluks iz žučovoda ili duodenuma (ovisno o točnom djelovanju kamenca) u gušteračni vod, čime se povećava tlak u gušteračnom vodu te dolazi do prerane aktivacije enzima. Acinarna teorija pretpostavlja autoaktivaciju enzima gušterače nakon pogrešno usmjerene bazolateralne sekrecije u intersticij gušterače. Mješovita duktalno-acinarna teorija može se primjeniti na nastanak akutnog alkoholnog pankreatitisa. Pretpostavlja se da do ovog oblika bolesti dolazi zbog porasta duktalnog tlaka, porasta propustljivosti duktalnog epitela i mogućeg izravnog toksičnog djelovanja alkohola (3).

S druge strane, u fiziološkim uvjetima postoji sustav zaštitnih mjera koje sprečavaju preranu aktivaciju tripsinogena. Tako se aktivacija tripsinogena zbiva tek u dvanaesniku pod djelovanjem enterokinaze. Probavnim enzimima su pridruženi inhibitori proteaza koji tako umanjuju staničnu leziju koja bi mogla nastati uslijed takve prerane aktivacije enzima (3).

Posljednih godina se predodžba o patogenezi akutne upale gušterače temeljito promijenila. Tradicionalan pristup prema kojem je tijekom bolesti određen aktivacijom gušteračnih proenzima i posljedičnom autodigestijom se polako napušta. Naime, prema novim saznanjima, nakon inicijacije akutne upale gušterače aktivacija tripsinogena nema utjecaj na daljnju progresiju bolesti. Primjerice, u slučaju teške akutne upale gušterače se u bolesnika manifestira sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS), slično kao u politraumatiziranih bolesnika ili bolesnika s opeklinama. Središnje mjesto u ovom konceptu razvoja teške akutne upale gušterače zauzimaju rana aktivacija upalne kaskade i razvoj mikrocirkulacijskog poremećaja gušterače (3).

Početno oštećenje acinusnih stanica oslobađa vazoaktivne posrednike i citokine koji potom dovode do razvoja lokalnih i sustavnih komplikacija. U ranoj fazi, odlučujući posrednici su: PAF, TNF-alfa, interleukini IL-1, IL-6 i IL-10. Ti posrednici dovode do aktivacije transkripcijskog faktora NF κ B s endotelnom ekspresijom IL-8 te aktiviraju adhezijske molekule kao što su ICAM-1, VCAM-1 i E-selektin. NF κ B se može smatrati pokretačem upalne kaskade pošto se u prvih sat vremena razvoja teške akutne upale gušterače registriraju povišene koncentracije tog faktora u tkivu gušterače, a nedugo nakon toga dolazi do povišenja koncentracije adhezijskih molekula (3).

Prema današnjim spoznajama, glavna odrednica težine akutne upale gušterače je upravo poremećaj mikrocirkulacije. Naime, dolazi do smanjenja perfuzije i povećanog otpora u mikrocirkulaciji što dovodi do hipoksije koja direktno korelira s težinom bolesti. U nastanku poremećaja u cirkulaciji glavnu ulogu ima promjena odnosa dvaju najjačih posrednika, a to su endotelin i njegov fiziološki antagonist dušični oksid (NO). Dolazi do porasta koncentracije endotelina koji uzrokuje vazokonstrikciju i porast propustljivosti krvnih žila. Ovaj se porast koncentracije, osim u akutnoj upali gušterače, primjećuje i u sepsi. Infuzija endotelina-1 dovest će do progresije edematozne u nekrotizirajuću upalu gušterače (3).

Uloga unutarstaničnog kalcija na razvoj akutne upale gušterače također je iznimno važna. Naime, povišena koncentracija kalcija potiče autoaktivaciju tripsinogena te posljedično indukciju bolesti. S obzirom na to da različiti etiološki čimbenici akutne upale gušterače kao što su alkohol, hiperkalcemija ili hiperlipidemija mogu potaknuti promjene koncentracije unutarstaničnog kalcija, pretpostavlja se da je upravo povišena koncentracija kalcija zajednički nazivnik tih etioloških čimbenika (3).

Oštećenje acinusne stanice je primarni poremećaj u razvoju akutne upale gušterače, bez obzira na uzrok bolesti. Kao posljedica toga poremećaja dolazi do porasta koncentracije kalcija u stanici koja dovodi do prerane unutarstanične aktivacije tripsinogena i stabilizacije tripsina. Aktivirani enzimi i slobodni radikali dodatno oštećuju stanicu te dovode do otpuštanja citokina i vazoaktivnih posrednika koji aktiviraju transkripcijski faktor NFκB i vaskularni endotel te započinje upalna kaskada. U slučaju nastanka poremećaja mikrocirkulacije može doći do progresije bolesti i razvoja teške, nekrotizirajuće upale gušterače. Taj proces nije ovisan ni o unutarstaničnim događanjima, niti o aktivaciji proteaza. Dokazano je da očuvanje mikrocirkulacije pomaže u prevenciji razvoja nekroze (3).

PATOLOGIJA

Početna lezija gušterače u razvoju bolesti je lezija acinusne stanice. U intersticijskoj upali gušterače makroskopski je vidljiv edem gušterače, a mikroskopski se dokaže intersticijski edem s upalnim stanicama u parenhimu. S druge strane, kod teške ili nekrotične upale gušterače makroskopski su vidljiva velika područja masne nekroze, a ponekad i krvarenja na površini gušterače. Mikroskopski se može vidjeti intersticijska masna nekroza koja može biti infiltrirana granulocitima što može dovesti do tromboze. Nekroza je u početku lokalizirana na periferiji gušterače. Pretpostavlja se da je razlog tome najslabija arterijska perfuzija na periferiji. (3). Lokalizacija i širenje nekroze ovise i o tipu tkiva, pa je tako egzokrini dio gušterače najteže pogođen nekrozom (19). S druge strane, Langerhansovi otočići su pokazali relativnu otpornost prema razvoju nekroze (19). Međutim, u razvijenoj nekrotičnoj upali gušterače, nekroza može zahvatiti bilo koji dio gušterače pa tako i čitavu gušteraču (3).

KLINIČKA SLIKA

Glavni simptom koji se pojavljuje u akutnoj upali gušterače je intenzivna bol koja je najčešće lokalizirana u epigastriju, iako se ponekad može pojaviti i u lijevom donjem kvadrantu te se potom proširiti difuzno po trbuhu. Tijekom razvoja bolesti, bol se širi iz epigastrija u lijevi gornji kvadrant i u leđa, pri čemu se u leđima projicira između 10. torakalnog i 2. lumbalnog kralješka. Kod većine pacijenata je riječ o umjerenoj do vrlo jakoj boli koja traje satima, a intenzitet se ne mijenja i ne popušta na promjene položaja tijela. Također, ne postoji jasna povezanost između obroka i vremena pojave boli kao ni između konzumiranja alkohola i vremena pojave boli. Stoga se bol u upali gušterače bilijarne etiologije često pojavljuje usred noći dok se kod alkoholne etiologije vrlo često pojavi poslije podne nakon obilne konzumacije alkohola prethodne večeri (3). Međutim, nije ni rijetkost da se bol pojavi u periodu od 6 do 10 sati nakon obilne konzumacije masnog obroka ili uživanja alkohola (1). Osim boli, od simptoma se još pojavljuju mučnina i povraćanje koje može biti intenzivno te ne dovodi do popuštanja boli, što je vrlo važna razlika u diferencijalnoj dijagnozi prema akutnom gastritisu. Treba napomenuti kako postoji i bezbolni oblik bolesti, iako je taj oblik vrlo rijedak i gotovo ograničen isključivo na trovanje insekticidima (3). U bolesnika s intersticijskom upalom gušterače, koja se pojavljuje u oko 80% bolesnika, prevladava intenzivna bol koja se obično povlači tijekom prva četiri dana, a nakon prvog tjedna liječenja se bolesnik dobro osjeća i u pravilu nema znatnijih tegoba (1). Teška akutna upala gušterače se pojavljuje u 15 do 20% bolesnika, a najčešće joj je u podlozi nekroza tkiva. Ova se bolest prezentira obilježjima kao što su zaduha, tahikardija, cijanoza i poremećaji zgrušavanja krvi s pojavom plavičastih pjega oko pupka (Cullenov znak), na slabinama (Grey-Turnerov znak) te na donjim udovima (Davisov znak) (1, 20). Tijek teške akutne upale gušterače je karakteriziran protrahiranim šokom koji nastaje zbog hipovolemije i toksemije te nakon prvog tjedna liječenja najčešće ne dolazi do oporavka, nego do progresije bolesti s posljedičnim razvojem sepse i višeorganskog zatajivanja (1). Kod teške akutne upale gušterače može nastati i ascites zbog intraperitonealnog lučenja proteolitičkih enzima te u je u tom slučaju potrebno odrediti vrijednosti amilaze u uzorku kako bi se moglo razlikovati taj ascites od ascitesa nastalog kao posljedica ciroze jetre, posebice kod pacijenata za koje je utvrđena alkoholna etiologija bolesti (20).

Karakteristike teške akutne upale gušterače

Tešku akutnu upalu gušterače karakterizira nekroza gušteračnog tkiva, potom infekcija nekrotičnog tkiva i razvoj višeorganskog zatajenja (21-23). Sve to rezultira visokim morbiditetom i mortalitetom. Razvoj komplikacija također pridonosi visokom mortalitetu. Primjerice, plućne komplikacije se razvijaju u do polovice pacijenata, a glavne patologije koje se javljaju su atelektaza, plućni edem, pneumonija i adultni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (24). Prema podacima iz literature, oko 20% pacijenata s teškom upalom gušterače unutar 72 sata od početka simptoma razvije zatajenje organa koje se čak može pojaviti i prilikom prijma u bolnicu (25). Pacijenti koji se rano u tijeku bolesti prezentiraju sa sindromom višeorganskog zatajenja imaju vrlo visok mortalitet (26). Dokazano je da je pojava višeorganske disfunkcije (MODS) za više od 2 organa glavni rizični čimbenik visokog mortaliteta (27). Ranim mortalitetom se smatra mortalitet u prvih 6 do 10 dana te je uzrokovan SIRS-om u kombinaciji s ranim višeorganskim zatajenjem (27). Podaci ukazuju da se rani mortalitet pojavi u 42 do 60% slučajeva bolesti (28-30). Tijekom prvih 1 do 2 tjedna se razvija SIRS koji može, u slučaju da se radi o teškom obliku, dovesti do razvoja višeorganskog zatajenja te posljedično i do rane smrti (31). Paralelno s razvojem SIRS-a se razvija i nekroza gušterače, posebice u prva 4 dana od početka simptoma (31). Većina pacijenata koja razvije višeorgansko zatajenje, bilo da se radi o ranom ili o kasnom obliku, u podlozi ima nekrozu gušterače (27). Više od 80% smrti je povezano upravo s prisutnošću nekroze gušterače (27). Najveći rizik lokalnih ili sistemskih komplikacija se javlja kod pacijenata kojima je više od 50% tkiva gušterače zahvaćeno nekrozom, što se može vidjeti na magnetskoj rezonanci (MR) ili dinamičkoj kontrastnoj kompjuteriziranoj tomografiji (CECT) (32, 33). Nekroza gušterače može biti sterilna i inficirana (27). Inficirana nekroza posljedično ima golemi rizik od smrtnog ishoda (3). Učestalost inficirane nekroze varira od 30% pa čak do 70% u trećem tjednu bolesti (34). Nekoć su najčešći uzročnici inficirane nekroze bile Gram-negativne bakterije *Escherichia coli*, *Enterococcus* i *Klebsiella* (34). Međutim, zadnjih godina su sve češći uzročnici Gram-pozitivne bakterije kao što su *Staphylococcus aureus* i *Enterobacteriaceae* (35, 36). U 5% do 15% slučajeva je zabilježena infekcija uzrokovana Candidom, a takva je infekcija puno opasnija jer je mortalitet puno viši te se češće razvijaju sustavne komplikacije (37).

DIJAGNOZA

Akutna upala gušterače je potencijalno teška i po život opasna bolest. Osim toga, ostale bolesti koje se prezentiraju sa sličnim abdominalnim simptomima su također vrlo opasne. Stoga je iznimno važno što ranije postaviti točnu dijagnozu, kao i što preciznije odrediti težinu bolesti s obzirom na razliku kako u terapijskom pristupu tako i u prognozi bolesti, ovisno o tome radi li se o blagoj do srednje teškoj bolesti ili o teškoj akutnoj upali gušterače. Pouzdanu dijagnozu akutne upale gušterače je potrebno postaviti unutar prvih 48 sati (1). Osim detaljnog fizikalnog pregleda, u postavljanju dijagnoze akutne upale gušterače je potrebno provesti brojne laboratorijske i radiološke pretrage.

Fizikalni nalaz

Iznimno je važno temeljito pregledati pacijenta jer se na temelju toga pregleda postavlja sumnja na akutnu upalu gušterače koja će se potom u kombinaciji s ostalim dijagnostičkim postupcima potvrditi ili odbaciti. Osim toga, na temelju kliničke slike s kojom se pacijent prezentira je moguće pretpostaviti težinu bolesti. Kod blage upale gušterače je opće stanje u većini slučajeva očuvano, dok kod teške upale ono može biti narušeno, a mogu se pojaviti i smetnje svijesti kao što su dezorijentiranost i halucinacije, a moguća je i koma. Pacijentov izraz lica odaje bolnu patnju, koža je blijeda i oznojena, a moguće je opaziti i žuticu koja je češća kod bilijarne etiologije zbog opstrukcije žučovoda kamencem, iako je moguća i u alkoholnoj etiologiji kao posljedica edema glave gušterače. Temperatura je na početku bolesti najčešće normalna ili povišena do 38 °C, frekvencija srca je ubrzana, a krvni tlak je u početku povišen, dok kasnije padaju vrijednosti tlaka zbog hipovolemije. Pri pregledu prsnog koša se uočava slabija pokretljivost ošita kao posljedica abdominalne boli, a u teškoj upali gušterače je često prisutna muklina u lijevom prsištu zbog nakupljanja izljeva iz gušterače. Trbuh je meteorističan. Glavni nalaz bolesti koji se pojavljuje u većine bolesnika je bolna osjetljivost trbušne stijenke, a karakteristično je i nepostojanje mišićne obrane. S druge strane, kod teške upale gušterače je ipak moguća mišićna obrana kao i bolna osjetljivost na perkusiju. Peristaltika je oskudna ili se ne čuje. Fizikalni nalaz ponekad može upućivati na posebni uzrok akutne upale gušterače. Tako se u akutnoj upali gušterače alkoholne etiologije mogu vidjeti klinički znakovi

oštećenja jetre kao što su palmarni eritem, hepatomegalija i spider nevusi, dok se kod upale gušterače udružene s hiperlipidemijom mogu naći eruptivni ksantomi. Ipak, u nekim slučajevima klinička slika može biti posve atipična, posebice u poslijeoperacijskoj upali gušterače (3).

Laboratorijska dijagnostika

Laboratorijska dijagnostika je jedna od najvažnijih i najdugovječnijih metoda dijagnosticiranja akutne upale gušterače. Određivanje aktivnosti amilaze se primjenjuje već više od jednog stoljeća. Porast koncentracije serumske amilaze je odraz ispiranja izoamilaze iz upaljenih stanica gušterače (3). Serumska amilaza je obično povišena od drugog sata od početka bolesti pa do drugog ili trećeg dana (20). Dijagnostička slabost određivanja aktivnosti amilaze u serumu je u slaboj specifičnosti testa te u kratkom vremenu poluraspada zbog kojeg se razina aktivnosti amilaze u serumu može mjeriti samo unutar prva tri dana od početka bolesti (3, 4). Iako se u većini slučajeva aktivnost amilaze u serumu nakon nekoliko dana normalizira, postoji mogućnost perzistentno povišene razine i u tom slučaju ukazuje na moguće stvaranje pseudociste (10). Povišene razine aktivnosti serumske amilaze se osim kod akutne upale gušterače pojavljuju i u mnogim drugim stanjima kao što su crijevna ishemija ili perforacija, zatim upala jajnika ili upala i opstrukcija vodova žlijezda slinovnica. Osim toga, povišena koncentracija serumske amilaze može se naći i u nekim tumorima kao što su cistadenokarcinom jajnika, benigna cista jajnika i karcinom bronha (3). Kod teške akutne upale gušterače kao komplikacija može nastati ascites u kojem je koncentracija amilaza izrazito povišena te je mjerenje te koncentracije iznimno važno u diferencijalnoj dijagnozi prema ascitesu nastalom zbog ciroze jetre, posebice kod pacijenata koji obole od akutne upale gušterače kao posljedica zlouporabe alkohola (10, 20).

Osim određivanja aktivnosti serumske amilaze, u dijagnostici akutne upale gušterače je podjednako vrijedan test i određivanje serumske lipaze. Određivanje aktivnosti serumske lipaze je specifičniji test od određivanja serumske amilaze zbog toga što se lipaza osim u gušterači nalazi još samo u želučanoj sluznici i to u maloj količini. Upravo zbog toga je aktivnost lipaze povišena, osim kod akutne upale gušterače, jedino još u uznapredovalom zatajivanju bubrega ili perforaciji crijeva, dok je normalna u stanjima u kojima je aktivnost amilaze povišena. Osim specifičnosti,

prednost određivanja aktivnosti lipaze u serumu u odnosu na amilazu je i u tome što je vrijeme poluraspada lipaze dulje te ona posljedično ostaje dulje povišena. Omjer lipaza/amilaza može biti koristan u određivanju etiologije akutne upale gušterače pa je tako dokazano da omjer veći od 2 upućuje na vjerojatnu alkoholnu etiologiju. Razina porasta aktivnosti lipaze i amilaze u serumu je važna i kod diferencijalne dijagnoze boli u trbuhu. Iako podaci o graničnim vrijednostima lipaze i amilaze u literaturi variraju, općenito se smatra da porast aktivnosti amilaze u serumu veći od trostrukog i porast lipaze veći od dvostrukog s velikom vjerojatnošću upućuje na akutnu upalu gušterače (3).

U dijagnostici akutne upale gušterače su indicirane i krvna slika te biokemijske pretrage. Broj leukocita je u početku povišen s pomakom ulijevo, a ukoliko se ponovno pojavi nakon prolazne normalizacije to ukazuje na apsces ili inficiranu nekrozu (1). Hiperglikemija može ukazivati na tešku upalu gušterače, ali kod trećine pacijenata se može raditi i o prolaznom stanju koje se nakon smirenja akutnih simptoma normalizira (1, 3). Kalij može biti snižen, obično zbog povraćanja (1). Povišene serumske aktivnosti transferaza, bilirubina i alkalne fosfataze s velikom vjerojatnošću ukazuju na bilijarnu etiologiju bolesti, iako je iznimno važno napomenuti da razina ALT-a iznad 150 J/l ne samo da ukazuje na bilijarnu etiologiju, nego je i povezana s fulminantnijim tijekom bolesti (3, 4). Povišene razine triglicerida ukazuju na hipertrigliceridemiju kao mogući uzrok akutne upale gušterače (4).

Radiološka dijagnostika

Tijekom razvoja bolesti dolazi do oslobađanja eksudata koji se širi na mezenterij tankoga crijeva, što se može vidjeti na preglednoj RTG snimci abdomena kao promjena u prikazu kontura crijeva. Osim toga, moguće je i opaziti znak tzv. stražarske vijuge u epigastriju kao posljedica jedne ili više vijuga jejunuma koji nastaje zbog širenja eksudata. U slučaju upale glave gušterače može doći do širenja eksudata na transverzalni kolon i posljedičnog spazma toga dijela kolona. Taj spazam će prouzrokovati dilataciju uzlaznog dijela kolona pri čemu će biti vidljiv znak odsječenog kolona (*colon cut off sign*). Ukoliko se radi o upali repa gušterače, eksudat će se proširiti do silaznog kolona te će uzrokovati spazam silaznog kolona i dilataciju transverznog kolona (3). Pregledna RTG snimka abdomena u stojećem stavu može biti korisna i u diferencijalno dijagnostičke svrhe. Naime, u akutnoj upali gušterače

nema slobodnog zraka ispod ošita pa takav nalaz upućuje na perforaciju šupljeg organa (1). Osim pregledne RTG snimke abdomena, preporučljivo je snimiti i preglednu RTG snimku pluća, posebice kod teške upale gušterače prilikom koje mogu nastati plućne komplikacije. Primjerice, moguće je vidjeti difuzno alveolarno-intersticijsko zasjenjenje kao odraz adultnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS). Može se naći i pleuralni izljev, obično u lijevom dijelu prsišta, iako može biti prisutan i obostrano (3).

Abdominalni ultrazvuk je koristan za potvrđivanje dijagnoze i iako je nepouzdan, potrebno ga je primjeniti kod svih bolesnika u kojih je postavljena sumnja na akutnu upalu gušterače. Ovu pretragu valja izvršiti u prva 24 sata po primitku u bolnicu. Tipičan znak akutne upale gušterače je proširenje gušterače, gubitak normalnih odjeka i neoštre granice, dok proširenje glavnog voda gušterače uz prisustvo kalcifikata upućuje na postojeću leziju, tj. kroničnu upalu gušterače. Ultrazvuk je koristan u otkrivanju komplikacija bolesti kao što su nakupine slobodne tekućine i pseudociste, dilatacije žučovoda te ascitesa (3). Pod kontrolom ultrazvuka se može ciljano uzeti uzorak nekroze ili nakupine tekućine za bakteriološku analizu (1). Dijagnostička slabost ultrazvuka je u mogućnosti dobre vizualizacije gušterače samo kod oko 50% pacijenata i to zbog meteorizma (3).

Endoskopski ultrazvuk je drugi dostupni i koristan modalitet u dijagnostici akutne upale gušterače. Naime, endoskopski ultrazvuk je koristan u procjeni koledokolitijaze te određivanju pacijenata kojima je potrebna endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) i time doprinosi eliminaciji komplikacija koje mogu biti povezane s ERCP-om iskorištenim u dijagnostičke svrhe (31). Endoskopski ultrazvuk je koristan i u otkrivanju mikrolitijaze te tumora periampularne regije (4).

Kompjutorizirana tomografija (CT) je najpouzdanija slikovna metoda za dijagnozu akutne upale gušterače. CT omogućuje procjenu težine bolesti kvantifikacijom promjena dimenzija gušterače i nakupljenog eksudata. Kontrastom pojačana kompjutorizirana tomografija (CECT) može pouzdano dokazati nekrozu gušterače te se prema opsežnosti nekroze može odrediti prognoza bolesti. Naime, nekroza više od polovice tkiva gušterače je povezana s visokom smrtnošću. Kontraindikacije za primjenu intravenskog kontrasta u akutnoj upali gušterače su alergija na jodni kontrast te znakovi zatajivanja bubrega (3).

Primjena magnetne rezonancije (MR) u dijagnostici akutne upale gušterače nema prednosti nad primjenom CT-a. Naime, nedostaci primjene MR-a su otežano disanje i suradnja teškog bolesnika, cijena aparata te dugo trajanje pretrage. Osim toga, CT je jednostavnije izvesti kod akutnog bolesnika priključenog na aparate (3). MR u usporedbi s CT-om bolje prikazuje solidan debris u peripankreasnoj tekućini, manje ozračuje pacijenta te je MR kolangiopankreatografija (MRCP) dragocjena u utvrđivanju etiologije akutne upale gušterače pošto je moguće uočiti kamence u žučovodu ili tumore u toj regiji (3, 4). U bilijarnom pankreatitisu, važnu ulogu ima i endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) s kojom je moguće prikazati i ukloniti kamenac iz žučovoda (3).

Kirurška dijagnoza

Ponekad je za dijagnozu akutne upale gušterače indicirana laparotomija. Laparotomija je opravdana isključivo ako postoji izražena sumnja na peritonitis, a svi dijagnostički testovi uključujući CT su neuvjerljivi za dijagnozu akutne upale gušterače. Laparotomija može biti indicirana i u slučaju da je akutna upala gušterače nastala u isto vrijeme kada i neka druga teška intraabdominalna bolest (3).

Procjena težine bolesti

Precizna procjena težine bolesti je iznimno važna u izradi terapijskog plana. Nalazi dijagnostičkih pretraga koje se koriste kod akutne upale gušterače se mogu bitno razlikovati ovisno o tome radi li se o blagoj ili teškoj bolesti te se tada mogu koristiti u procjeni težine bolesti. Za pouzdanu procjenu težine bolesti se koriste kombinirani klinički i biokemijski indeksi od kojih su najčešće upotrebljavani Ransonov indeks i bodovanje APACHE-II (1). Ne postoji niti jedan klasifikacijski sustav koji je u potpunosti pouzdan i čijom upotrebom se može potpuno svrstati bolesnika u određenu kategoriju prema težini bolesti (3). Najpouzdaniji klinički znak težine bolesti je postojanje organskog zatajivanja (1). Brojni laboratorijski testovi ukazuju na težinu bolesti. Hematokrit može biti veći od 50% u slučaju izrazite hipovolemije te indicira hitnu nadoknadu tekućine, a ukazuje na tešku upalu gušterače. Značajna hipovolemija je karakterizirana i oligurijom s diurezom manjom od 30 mL na sat, hipotenzijom sa sistoličkim tlakom manjim od 90 mmHg te tahikardijom s frekvencijom većom od 120/min. Izrazita leukocitoza, nerijetko i iznad 16.000, se

pojavljuje dijelom radi nekroze ili inficirane nekroze, a dijelom radi hemokoncentracije uslijed hipovolemije (3). Acidoza se nalazi pri teškoj nekrozi gušterače, a nastaje kao posljedica zatajivanja cirkulacije, dok hipoksija i povišeni $p\text{CO}_2$ upućuju na zatajenje plućne funkcije uslijed teške akutne upale gušterače (1, 3). Pri opsežnim masnim nekrozama kalcij može biti snižen, iako snižena razina kalcija ne mora biti povezana s opsežnim nekrozama. Naime, kalcij može biti snižen i zbog gubitka serumskih albumina te se razine normaliziraju paralelno s normalizacijom razine albumina. Osim toga, kalcij može biti snižen i u slučaju hipertrigliceridemije kao uzroka akutne upale gušterače pri čemu dolazi do pojačanog vezanja kalcija na povećane količine serumskih masnih kiselina (3). Ukoliko je uzrok akutnoj upali gušterače hiperparatireoidizam, kalcij može biti i povišen (1). Kao komplikacija teške akutne upale gušterače se može razviti zatajenje bubrega u sklopu višeorganskih zatajenja, a kao marker tog zatajenja se opaža porast koncentracije ureje i kreatinina u serumu (1).

Prilikom procjene težine bolesti potrebno je kombinirati različite klasifikacijske sustave kako bi se što preciznije i što ranije procijenila težina bolesti. Zbog toga je uz kliničke parametre i nalaze dijagnostičkih testova također potrebno upotrijebiti jedan ili više kombiniranih kliničkih i biokemijskih indeksa.

Ransonov indeks je prvi šire prihvaćen i najdulje korišten indeks za ranu prognozu bolesti koji je u uporabi već 42 godine. Ransonov indeks je u izvornoj formi obuhvaćao 11 kriterija od kojih se 5 kriterija određivalo prilikom prijma, a ostalih 6 nakon 48 sati, dok je pritom 6 ili više pozitivnih kriterija koreliralo s većom incidencijom sustavnih komplikacija, inficirane nekroze te visokim mortalitetom (tablica 1). Manje od 3 pozitivna kriterija upućivali su na najvjerojatniju dijagnozu intesticijske, tj. blage upale gušterače uz dobar ishod bolesti. Dva su glavna nedostatka ovakvog sustava. Prvi je određivanje težine bolesti kod velikog broja pacijenata koji imaju od 3 do 5 pozitivnih kriterija prema Ransonovom indeksu te je kod njih prognoza bolesti nepouzdana. Drugi nedostatak se sastoji od toga da liječnik mora čekati 48 sati kako bi dovršio bodovanje i procijenio težinu bolesti te bi pri tome mogao izgubiti priliku da rano započne intenzivno liječenje i spriječi nastanak komplikacija (3). Modificirani indeks se pokazao praktičnijim u svakodnevnoj upotrebi i pokazuje dobru korelaciju s mortalitetom u akutnoj upali gušterače. Ovaj

indeks također sadrži 11 kriterija, s time da se prisutnost svih kriterija određuje unutar 48 sati od početka bolesti što je i dalje glavni nedostatak (tablica 2) (1).

Tablica 1: Kriteriji prema izvornom Ransonovom indeksu (3):

Kod primitka:	• dob > 55 godina • leukociti > 16 x 10⁹/L • kalcij u serumu < 8mg/dL (< 2mmol/L) • LDH > 350ij/L • AST > 250 ij/L
Nakon 48 sati:	• pad hematokrita > 10% • porast ureje > 5 mg/dL • GUK > 200 mg/dL (>11mmol/L) • pO₂ < 60 mmHg • BE (base excess) > 4mEq/L • sekvestracija tekućine > 6 L

Tablica 2: Modificirani Ransonovi kriteriji za procjenu težine akutne upale gušterače

Unutar prvih 48 sati:	• dob > 55 godina • leukociti > 15 x 10⁹/L • GUK > 10 mmol/L (bez anamneze šećerne bolesti) • korigirani kalcij u serumu < 2mmol/L • ureja > 16 mmol/L (ne popravlja se nakon iv. unosa tekućine) • pad hematokrita > 10% • LDH > 600 ij/L • pO₂ < 60 mmHg • AST > 200 mg/L • metabolička acidoza • albumini u serumu < 32 g/L
Prognoza bolesti:	• 0-2 znaka: mortalitet < 5% • 3-4 znaka: mortalitet 20% • 5-6 znakova: mortalitet 40% • 7-8 znakova: mortalitet 90-100%

C-reaktivni protein je reaktant akutne faze, a njegova povišena koncentracija upućuje na veću vjerojatnost dijagnoze nekrotične upale gušterače u usporedbi s intersticijskom. CRP nema prognostičku vrijednost na početku bolesti zbog toga što maksimum doseže tek između 36 i 48 sati od početka bolesti što je i glavni nedostatak uporabe CRP-a za određivanje težine bolesti. Maksimalne vrijednosti CRP-a veće od 210 mg/L tijekom prva 4 dana bolesti ili veće od 120 mg/L na kraju prvog tjedna ukazuju na tešku upalu gušterače s pouzdanošću od 80%. CRP se treba upotrebljavati u kombinaciji s drugim indeksima kako bi se povećala dijagnostička pouzdanost (3). APACHE II indeks je sustav bodovanja kojim se može pouzdano predvidjeti teška akutna upala gušterače u bolesnika s više od 8 bodova. Glavni nedostatak ovog sustava je niska osjetljivost kod prijma bolesnika (3).

S obzirom na važnost precizne i rane klasifikacije bolesti prema težini, treba težiti pronalasku što jednostavnijih prognostički testova. Tako je nedavno dokazano da je

vrijednost glukoze u krvi veća od 8.3 mmol/L bolji prognostički test od APACHE II omjera 5 i više te Ransonovog omjera 3 i više (3).

Kontrastom pojačana kompjutorizirana tomografija (CECT) kod prijma bolesnika s akutnom upalom gušterače vrlo dobro korelira s težinom kliničke slike, preciznija je u dokazivanju teške akutne upale gušterače od laboratorijskih prognostičkih testova te je neizostavna u svih bolesnika koji prema jednom ili više prognostičkih testova boluju od teške akutne upale gušterače. Pretragu je potrebno, u svrhu klasifikacije, provesti u prva 72 sata od prijma bolesnika. Procjena težine bolesti dobiva se kombinacijom podataka o veličini nekroze gušterače i nakupljanju slobodne tekućine. Bolest se prema ovoj pretrazi dijeli na pet stupnjeva (tablica 3) (3).

Tablica 3: Klasifikacija težine akutne upale gušterače prema nalazu CT-a (podjela po Balthazaru) (3):

Stupanj težine bolesti	Nalaz CT-a
A	normalan
B	fokalno ili difuzno povećana gušterača; manja nakupina tekućine unutar gušterače
C	nalaz kao u stupnju B uz peripankreasne upalne promjene; < 30% gušteračnog tkiva zahvaćeno nekrozom
D	nalaz kao u stupnju C uz jednu izvangušteračnu nakupinu tekućine; nekroza zahvatila 30-50% tkiva gušterače
E	nalaz kao u stupnju D uz opsežne izvangušteračne nakupine tekućine; apsces gušterače, nekroza > 50% tkiva gušterače

Visok indeks tjelesne mase (ITM) prognostički je loš znak u akutnoj upali gušterače. Bolesnici s višim indeksom tjelesne mase češće razvijaju zatajenje disanja, a opaženo je i da je ITM bio viši u bolesnika sa sterilnom nekrozom koji su umrli, nego li u onih koji su preživjeli (3).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Prilikom razmatranja diferencijalne dijagnoze akutne upale gušterače treba imati na umu da se brojne bolesti prezentiraju sa sličnim simptomima, a mnoge od tih bolesti se očituju kao akutni abdomen te je u njih indicirano hitno kirurško liječenje. Upravo je zbog toga od iznimne važnosti postaviti točnu dijagnozu što ranije.

Perforacija ulkusa želuca ili dvanaesnika se prezentira simptomima vrlo sličnim akutnoj upali gušterače kao što je intenzivna bol u epigastriju koja nastaje naglo i uz povišenje amilaza u serumu. Međutim, kod perforacije ulkusa u ranoj fazi nema znakova šoka, a trbušna je stijenka tvrda. U anamnezi je česta ulkusna bolest, a na preglednoj RTG snimci abdomena u stojećem položaju vidljiv je srp zraka ispod ošita (3).

Žučna kolika se također prezentira slično akutnoj upali gušterače u početku. Naime, bol je sličnog karaktera i intenziteta, a nerijetko žučna kolika i prethodi akutnoj upali gušterače. Međutim, bolesnikovo je opće stanje dobro, a bol je više lokalizirana ispod desnog rebrenog luka gdje se i napipa najjača bolna osjetljivost. Osim toga, pozitivan je Murphyev znak, što je kod upale gušterače rijedak znak (3).

Akutna crijevna opstrukcija se razvija postupno te je karakterizirana povremenom boli s pojačavanjem intenziteta i sve jačom peristaltikom, za razliku od upale gušterače gdje je bol konstantna, a peristaltika oslabljena. U intervalima između boli, bolesnik se osjeća dobro, sve dok se ne razvije potpuna opstrukcija s ileusom, pri čemu se na radiološkoj snimci uočava tipična slika ileusa (3).

Infarkt donje stijenke miokarda se može očitovati bolom u gornjem dijelu abdomena iako su abdominalni znakovi većinom oskudni. Izražena je dispneja i ortopneja. Aktivnost amilaze je normalna, a povišena je aktivnost kreatin kinaze (3).

Intenzivna bol u abdomenu uz razvoj šoka se pojavljuje u disecirajućoj aneurizmi aorte. Često su prisutne slabije i nejednake pulsacije femoralnih arterija. Ultrazvukom se dokaže aneurizma aorte te disekcija stijenke (3).

Tromboza mezenterijalnih arterija se očituje kliničkom slikom sličnom akutnoj upali gušterače. Naime, nastaje naglo s intenzivnom boli u abdomenu iako je ta bol slabije lokalizirana za razliku od akutne upale gušterače kod koje je bol većinom lokalizirana u epigastriju. Trbušna stijenka je napeta, ali ne pokazuje znakove mišićne obrane. Za razliku od akutne upale gušterače, peristaltika je dobro čujna. U krvnoj slici se nalazi

izrazita leukocitoza s vrijednostima do 30.000 te se pojavljuje krv u stolici. Ukoliko dođe do infarkta crijevne stijenke, može doći do porasta amilaze u serumu i u urinu (3).

Izvanmaternična trudnoća značajan je uzrok nagle i intenzivne boli u abdomenu u žena generativne dobi. Radi se o izrazito opasnom stanju s brzim razvojem anemije i hemoragijskog šoka. U svrhu diferencijalne dijagnoze prema akutnoj upali gušterače se koristi brzi test na trudnoću u kombinaciju s ultrazvukom (3).

LIJEČENJE

Sukladno novim spoznajama o patogenezi akutne upale gušterače, glavni ciljevi liječenja su:

1. ograničiti sustavne komplikacije
2. spriječiti razvoj nekroze gušterače
3. spriječiti infekciju u slučajevima kad se nekroza gušterače već razvila (3).

Specifičan plan liječenja i načini ostvarivanja ovih ciljeva uvelike ovise o težini bolesti.

Liječenje blage akutne upale gušterače

Blaga akutna upala gušterače je bolest dobre prognoze koju karakterizira nepostojanje sustavnih komplikacija te najčešće prolazi kao samoograničavajuća bolest. Međutim, postoji mogućnost da u pacijenata koji se prezentiraju s kliničkom slikom blage akutne upale gušterače ipak dođe do progresije bolesti i prelaska u tešku upalu gušterače te je stoga potrebno odgovorno pristupiti liječenju kako bi se spriječili mehanizmi koji bi mogli pojačati upalni odgovor i potaknuti razvoj teške akutne upale gušterače (3).

Glavni je cilj potpuno liječenje. Bolesnici se mogu liječiti na općem odjelu. Potrebno je uspostaviti periferni venski put, nekima i nazogastričnu sondu te je važno nadzirati tjelesnu temperaturu, puls, krvni tlak i diurezu. Prvenstveno je potrebno adekvatno nadoknaditi tekućinu kako bi se kompenzirali gubici nastali povraćanjem i eksudacijom u treći prostor te posljedično tome prevenirao razvoj hipovolemije koja bi mogla potaknuti progresiju bolesti i razvoj nekrotizirajućeg oblika akutne upale gušterače. Čim je postavljena pouzdana dijagnoza, potrebno je započeti s terapijom protiv bolova. Učinkoviti lijekovi su tramadol i pentazocin, a u slučaju da bol ne popušta na ove lijekove, indicirana je primjena meperidina i to u dozi od 50 do 100 mg intramuskularno i po potrebi svaka 3 - 4 sata. Primjena morfija se izbjegava zbog činjenice da morfij povisuje tonus Oddijeva sfinktera, a može izazvati i porast koncentracije amilaza. Međutim, nema dokaza da morfij pogoršava tijek bolesti. Nazogastrična sonda se primjenjuje sa svrhom smanjenja ileusa i mučnine (3).

Ne postoji jasno definirano vrijeme početka peroralne prehrane u blagoj akutnoj upali gušterače. S istom se najčešće započinje nakon što popuste bolovi te nestane bolna

osjetljivost trbušne stijenke, uz uvjet da se čuje crijevna peristaltika. U blagoj akutnoj upali gušterače se može započeti s peroralnom prehranom već nakon trećeg do sedmog dana hospitalizacije. Obroci u početku trebaju biti maleni s postpunim uvođenjem namirnica. Najprije bi se trebalo uvesti obroke koji sadrže primarno ugljikohidrate, potom dodati bjelančevine, a tek kasnije i masti. Ne postoje točno definirane smjernice temeljene na dokazima koje bi poduprle ovakvu postupnu prehranu, već se ona temelji na iskustvu (3). Iako je ovakav stav o uvođenju peroralne prehrane već dugo godina prihvaćen, danas se u literaturi pojavljuju različiti podaci. Naime, studije pokazuju da je rano uvođenje oralne prehrane povezano sa skraćivanjem prosječnog trajanja hospitalizacije u odnosu na neuzimanje hrane i tekućine oralnim putem te da je rano oralno hranjenje učinkovito jedino ako započne unutar prvih 48 sati, a još bi bolje bilo započeti uzimanje hrane peroralno unutar prvih 24 sata ako bolesnik to može tolerirati (38-40).

Liječenje teške akutne upale gušterače

S obzirom na visoki rizik mortaliteta u ovoj skupini pacijenata, potrebno je liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja uz potpuni i trajni nadzor te multidisciplinarni pristup. U timu trebaju biti uključeni kirurg, gastroenterolog, intenzivist, pulmolog i radiolog. Na taj se način može smanjiti broj smrtnih ishoda u početnoj fazi bolesti koji nastaju radi zatajenja cirkulacije, dišnog sustava ili bubrega. Bolesnici trebaju imati osiguran periferni venski put, urinarni kateter, nazogastričnu sondu te središnji venski kateter, a povrh toga je kod primjene invazivnih mjera kao što je središnji venski kateter potrebno poštovati stroge principe asepsa kako bi se spriječila sekundarna infekcija i daljnje kompliciranje bolesti (3).

Aдекватna nadoknada tekućine je hitna i iznimno važna mjera u liječenju teške akutne upale gušterače. Naime, tom se mjerom sprječava hipotenzija i zatajenje bubrega, a pomaže i očuvanju mirkocirkulacije gušterače i time sprječava razvoj nekroze. Količina tekućine može iznositi od 6 do 8 litara u prva 24 sata od početka bolesti uz adekvatan nadomjestak elektrolita. U svrhu kontrole adekvatne nadoknade tekućine, potrebno je nadzirati središnji venski tlak, bubrežnu funkciju, elektrolite i hematokrit (3). Ciljne vrijednosti su normalan središnji venski tlak (CVT 10 cm H₂O), sistolički krvni tlak veći od 100 mmHg te satna diureza veća od 100 mL/sat (1). Ukoliko se uz adekvatnu nadoknadu tekućine ne ispravi hipotenzija, potrebno je primijeniti dopamin

intravenozno. S obzirom da se tijekom retroperitonealne eksudacije izgube velike količine proteina iz cirkulacije, potrebno ih je nadoknaditi u slučaju da koncentracija padne ispod 20 g/L. U slučaju retroperitonealnog krvarenja, može biti potrebna transfuzija eritrocita. Pritom treba nadzirati vrijednosti hematokrita te ako one padnu ispod 25% primjeniti transfuziju koncentrata eritrocita i održavati hematokrit na razini od 30% (3).

Stalni nadzor arterijske koncentracije plinova je iznimno važan kako bi se na vrijeme prepoznali znakovi hipoksije i acidoze. Hipoksiju mogu uzrokovati respiratorne komplikacije akutne upale gušterače od kojih je najvažnija, najteža i potencijalno smrtonosna pojava adultnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS). Plućni parenhim mogu dodatno oštetiti i aktivirani gušteračni enzimi. Kako bi se na vrijeme prepoznala hipoksija, potrebno je pratiti zasićenost kisikom te ako ona padne ispod 90%, moraju se odrediti koncentracije plinova u arterijskoj krvi kako bi se acidoza i hipoksija adekvatno kvantificirale. Kod dokazane hipoksije indicirana je primjena kisika nazalnim kateterom. Ako se primjenom ove metode ne normalizira stanje, a pritom je tlak u plućnoj arteriji normalan, najvjerojatnije se radi o razvoju ARDS-a. ARDS se obično razvija između drugog i sedmog dana. Karakterizira ga teška dispneja i progresivna hipoksemija. Ne postoji specifično liječenje, već se pokušava održati parcijalni tlak kisika iznad 60 mmHg oksigenacijom preko maske ili nazalnog katetera. Ne uspije li se tim metodama, pristupa se asistiranoj ventilaciji kako bi se spriječila hipoksija tkiva gušterače (3).

Glavni simptom, a često i glavni terapijski problem u teškoj akutnoj upali gušterače je razdiruća bol. Liječenje boli u teškom obliku bolesti je u početku isto kao i u blagom obliku bolesti. Međutim, ako bol ne popusti niti na primjenu meperidina u dozi od 50-100 mg im. svaka četiri sata, tada je potrebno započeti s kontroliranom primjenom morfija svaka dva do tri sata. U slučaju da bol i dalje perzistira, čak i nakon primjene morfija, potrebno je primjeniti epiduralnu analgeziju (3).

U svrhu ograničavanja sustavnih komplikacija u bolesnika s jasnom bilijarnom etiologijom akutne upale gušterače te isključivo s prisutnošću bilijarne sepse ili znakova bilijarne opstrukcije, može se primjeniti rani ERCP, papilotomija te ekstrakcija kamenca iz žučovoda. Pojmovi „rani ERCP“ i „papilotomija“ se odnose na zahvat koji se primjeni unutar 72 sata od nastanka akutne upale gušterače. Mišljenja o

opravdanosti ovog zahvata još uvijek nisu jedinstvena te je potrebno provesti daljnje studije (3).

Tijekom teške akutne upale gušterače, mogu se pojaviti određene metaboličke komplikacije kao što su hiperglikemija te hipokalcemija koje su prema Ransonovim kriterijima loši prognostički znakovi te ih je potrebno adekvatno liječiti. Glikemiju veću od 14 mmola/L je potrebno liječiti primjenom inzulina intravenski ili subkutano, pri tome treba iznimno oprezno titrirati terapiju inzulinom jer je glikemija izrazito nestabilna. Hipokalcemija nastaje zbog snižene serumske koncentracije neioniziranog kalcija. Ovo stanje u pravilu ne izaziva simptome te stoga nije potrebno liječenje. Ukoliko se pojave simptomi pojačane neuromuskularne podražljivosti može se primjeniti 10 do 20 ml 10% otopine kalcijeva glukonata u sporoj intravenskoj infuziji. Normaliziranje koncentracije neioniziranog kalcija prati normalizaciju koncentracije serumskih albumina. Snižena koncentracija ioniziranog kalcija najčešće nastaje zbog vezanja ioniziranog kalcija na masne kiseline i njegovog odlaganja u poljima masne nekroze. Snižena koncentracija ioniziranog kalcija može biti pogoršana popratnim sniženjem koncentracije magnezija koja može nastati zbog povraćanja, pojačanog gubitka magnezija u urinu ili odlaganja magnezija u masnu nekrozu. Magnezij se može nadomjestiti polaganom intravenskom primjenom (kroz 8 do 12 sati) najmanje 8 mEq magnezija razrijeđenog u nadomjesnoj tekućini. Često se nakon normalizacije koncentracije magnezija, normalizira i razina ioniziranog kalcija. Snižena koncentracija ioniziranog kalcija u serumu izaziva simptome pojačane neuromuskularne podražljivost te spontane i provocirane mišićne grčeve. Ukoliko su ovi znakovi prisutni, a isključena je hipomagnezijemija, potrebno je započeti intravensku primjenu kalcijevog glukonata. Pritom nadoknadu treba provoditi oprezno, posebice kod pacijenata koji primaju digitalis te u hipokalemičnih pacijenata (3).

Peroralnu prehranu je, u teškoj akutnoj upali gušterače, potrebno uskratiti tijekom 3 do 4 tjedna, pa je bolesnicima potrebna nutritivna potpora. Dosada je bilo prihvaćeno da se najčešće primjenjuje totalna parenteralna prehrana (TPN). TPN može popraviti kataboličko stanje bolesnika te sniziti mortalitet (3). Međutim, novije studije pokazuju mnoge prednosti primjene enteralne prehrane u odnosu na totalnu parenteralnu prehranu. Enteralna prehrana pokazuje snižen mortalitet, smanjen rizik višeorganskog zatajenja i sustavnih infekcija te rjeđu potrebu za kirurškom intervencijom u odnosu

na TPN (41). Početak primjene enteralne prehrane unutar prvih 48 sati od prijma pokazuje značajno sniženje rizika od infekcije, mortaliteta i višeorganskog zatajenja (40, 42, 43). Ukoliko količina enteralno primjenjene hrane koju bolesnik može podnijeti nije dovoljna da se zadovolje nutritivne potrebe, treba se uvesti kombinirana parenteralna i enteralna prehrana (44). Početak peroralne prehrane nije točno definiran te se najčešće čeka da prestanu bolovi i bolna osjetljivost trbušne stijenke te da se čuje crijevna peristaltika. Hrana se postupno uvodi kao i u blagoj upali gušterače. Zbog prisutnosti opsežnih promjena gušterače na CT-snimkama, kliničari često oklijevaju s uvođenjem peroralne prehrane. Međutim, nalaz CT-a ne bi smio biti razlog za odgodu jer će se promjene na CT-u nakon teške upale gušterače vidjeti sljedećih nekoliko mjeseci. Prema tome, odluku o uvođenju peroralne prehrane treba donijeti na temelju kliničkih parametara (3).

Profilaktička primjena antibiotika s ciljem spriječavanja infekcija kontroverzna je tema. Brojne studije ipak ukazuju da profilaktička primjena antibiotika ne dovodi do sniženja rizika od infekcije u odnosu na primjenu placeba (45, 46). Podatci također pokazuju da postoji povećani rizik nastanka gljivične infekcije uzrokovane gljivicom *Candida albicans* kod produljene profilaktičke primjene antibiotika (47). Osim toga, prekomjerna primjena antibiotika je povezana s povećanim rizikom nastanka proljeva povezanih s antibioticima kao i kolitisa uzrokovanog bakterijom *Clostridium difficile* (48). Do sada je jedino primjena imipenema u prevenciji infekcije u teškoj akutnoj upali gušterače pokazala dobar profilaktički učinak. Pokazan je smanjen broj infekcija, ali smrtnost u toj skupini ispitanika nije bila smanjena (3).

Brojna istraživanja su provedena sa svrhom pronalaska ciljane farmakološke terapije akutne upale gušterače. Prvi lijekovi koji su istraživani bile su tvari kojima se nastojalo smanjiti sekreciju enzima gušterače, kao što su somatostatin, oktreotid, atropin, glukagon i cimetidin. Međutim, ovi lijekovi se nisu pokazali učinkovitima (49). Godinama su se primjenjivale i antiproteaze u svrhu inaktiviranja već aktiviranih enzima gušterače. Neki od tih lijekova bili su aprotinin i *gabexate mesylate*. Kontrolirane studije nisu dokazale korist ovih lijekova (3). Stoga, unatoč početnim potencijalima mnogih lijekova i dalje ne postoji adekvatna ciljana farmakološka terapija akutne upale gušterače (50).

Svi pacijenti koji boluju od teške akutne upale gušterače su potencijalni kandidati za odgođeni kirurški zahvat u slučaju razvoja komplikacija bolesti koje se pogoršavaju

unatoč svim poduzetim mjerama. Određivanje optimalnog vremena operacije jedno je od najvažnijih pitanja za intenzivista i kirurga (4). Većina se kirurga u današnje vrijeme slaže da bi operaciju trebalo provesti što je moguće kasnije, tj. u fazi kada je već nastupila djelomična demarkacija nekroze (1).

KOMPLIKACIJE

Lokalne komplikacije akutne upale gušterače uključuju nakupljanje tekućine, pseudocistu gušterače, nekrozu gušterače i apsces gušterače (3).

Nekroza gušterače

Na nekrozu gušterače treba posumnjati u slučaju većeg broja loših prognostičkih faktora kao što su povišena koncentracija CRP-a, visoki Ransonov omjer ili APACHE II omjer veći od 8 te u slučaju razvoja teške organske disfunkcije. Dijagnoza se potvrđuje kontrastom pojačanom kompjutoriziranom tomografijom (CECT). Nekroza gušterače se inficira u 40% bolesnika, dok u ostalih 60% ostaje sterilna. Ukoliko uz nekrozu nisu prisutni znakovi organskog zakazivanja niti znakovi sustavne toksičnosti, liječenje se može provoditi nadoknadom tekućine i suzbijanjem bolova. Razvije li se zatajivanje organa, potrebno je uključiti TPN tijekom 2 do 3 tjedna. Potraju li znakovi organske disfunkcije i sustavne toksičnosti dulje od 7 do 10 dana, treba posumnjati na inficiranu nekrozu gušterače (3).

Inficirana nekroza gušterače je najteža lokalna komplikacija akutne upale gušterače. Na inficiranu nekrozu upućuju znakovi sustavne toksičnosti kao što su tjelesna temperatura preko 40 °C te izrazita leukocitoza od 20.000, kao i znakovi zatajivanja organa koji traju dulje od 7 do 10 dana. S obzirom na razlike u terapijskom postupku kao i prognozi bolesti ovisno o tome radi li se o inficiranoj ili sterilnoj nekrozi, potreban je dokaz inficirane nekroze. Vođena perkutana aspiracija nekroze gušterače je najpouzdanija metoda pri kojoj se, uz navođenje igle CT-om, aspirira uzorak iz područja nekroze. Ovo nije jednostavan zahvat i najbolje je da ga izvodi iskusni intervencijski radiolog. Neposredno prije zahvata je potrebno primjeniti peroralno

kontrastno sredstvo kako bi se prikazalo crijevo i izbjegao rizik prenošenja crijeвне flore u retroperitonealni prostor. Uzorak aspirirane tekućine treba odmah bojati po Grammu te kultivirati na hranilišta za aerobne bakterije, anaerobne bakterije i gljivice. Najčešći uzročnici infekcije su *Escherichia coli*, *Klebsiella* i *Staphylococcus aureus* (3). Terapija inficirane nekroze je kirurški zahvat, *debridement*. Prije kirurškog zahvata je potrebno kod pacijenata koji nisu primali antibiotike započeti s antibiotskom terapijom. Ovaj je zahvat osjetljiv zbog velikog rizika opsežnog krvarenja prilikom uklanjanja nekroze. Nakon nekrektomije i zatvaranja trbušne stijenke, potrebna je drenaža kojom će se uklanjati devitalizirano tkivo i upalni eksudat. To se može izvesti ili drenažom retroperitonealnog prostora tvrdim drenovima ili trajnom ili povremenom lavižom retroperitonealnog prostora 0.9% otopinom NaCl preko postavljenih velikih mekih drenova. Operativni zahvat *debridementa* u nekrozi gušterače nerijetko je zahvat koji se mora višekratno izvesti pa je prosječno trajanje hospitalizacije u takvih bolesnika oko 50 dana. Međutim, nakon oporavka bolesnici imaju dobru kvalitetu života. Česta postoperativna posljedica je razvoj fistula koje se najčešće otvaraju na koži ili na crijevu. Ova komplikacija javlja se kod oko 40% pacijenata. Fistule se većinom spontano zatvaraju, ali mali dio ih se komplicira infekcijom. U slučaju fistule debelog crijeva, indicirana je proksimalna kolostomija ili resekcija dijela debelog crijeva koji sadrži fistulu. Nakon resekcije primjenjuje se terapija oktreotidom 50-200 µg supkutano svakih 8 sati. Kožna fistula se najčešće sama zatvori kroz 3 mjeseca, ali primjena oktreotida može ubrzati ovaj proces. Uz provođenje sve kvalitetnijeg liječenja inficirane nekroze, zadnjih je godina bitno smanjena smrtnost te sada iznosi oko 25% (3).

Sterilna nekroza ima znatno bolju prognozu nego inficirana nekroza te smrtnost kod ovog oblika nekroze iznosi manje od 10%, osim u slučaju da uz nekrozu postoje znakovi zatajivanja organa pri čemu smrtnost raste na više od 20%. Sterilna nekroza u kojoj se ne pojavljuju sistavne komplikacije se liječi konzervativno. U težim slučajevima bolesti, konzervativno liječenje je potrebno provoditi 4 do 6 tjedana. U slučaju da se stanje bolesnika ne popravlja uz adekvatno konzervativno liječenje, treba provesti kirurško liječenje, *debridement*. Kirurško je liječenje, osim ovog slučaja, indicirano i kod bolesnika sa sterilnom nekrozom koja obuhvaća više od 50% tkiva gušterače, kod bolesnika s respiratornom insuficijencijom koja perzistira unatoč

intubaciji i asistiranoj ventilaciji, kod bolesnika u kojih nekroza gušterače komprimira želudac uzrokujući tešku mučninu i onemogućujući peroralno hranjenje te kod bolesnika s intenzivnim bolovima pri svakom pokušaju hranjenja. Pravovremeno izvođenje kirurškog zahvata je vrlo osjetljiva i važna odluka. Tijekom godina se uvidjelo da je operacija izvedena u ranoj fazi bolesti, tj. unutar prvih 3 tjedna, praćena visokim mortalitetom pa su kirurzi danas mišljenja da je operaciju bolje izvesti u kasnijoj fazi bolesti nakon što se povuku znakovi sustavne toksičnosti (3).

Pseudociste gušterače

Pseudocista gušterače je nakupina tekućine okružena neepiteliziranim slojem granulacijskog ili fibroznog tkiva. Razvija se najčešće nakon više od 4 tjedna od početka bolesti (51). Pseudocista gušterače može se komplicirati krvarenjem, infekcijom ili rupturom i u tom slučaju može imati i fatalan ishod. Polovica svih pseudocisti spontano prođe (52, 53). Postoji mnogo različitih pristupa liječenja pseudociste gušterače kao što su konzervativno liječenje, kirurško liječenje, radiološko liječenje i endoskopsko liječenje. U slučaju konzervativnog liječenja je dovoljno pseudocistu pratiti ultrazvukom svaka 3 mjeseca, dok hitne mjere zbrinjavanja zahtijevaju samo pojave alarmantnih simptoma kao što su jaka trbušna bol, zimice i poviše tjelesna temperatura. Kod kirurškog liječenja, danas se najčešće primjenjuju anastomoze s tankim crijevom i to Roux-en Y cistojejunostomija. Mortalitet ovih operacija je nizak, kao i učestalost recidiva, nakon unutarnje drenaže, koja je manja od 15%. Recidiv može biti posljedica stvaranja nove pseudociste, ali i odraz neprepoznate pseudociste koja prilikom operacije nije viđena pa niti drenirana. Recidivi pseudociste su češći u slučaju kada postoji opstrukcija glavnog voda gušterače te je u tom slučaju, koji najprije treba dokazati ERCP-om, poželjnije resecirati pseudocistu nego li je drenirati. Insercija katetera u pseudocistu učinkovita je drenažna metoda. Pseudocistu treba drenirati sve dok količina izvučenog sadržaja ne padne ispod 10 mL. Ponekad može postojati komunikacija pseudociste i glavnog voda, tzv. aktivna pseudocista, te se u tom slučaju količina drenirane tekućine ne smanjuje. U takvoj situaciji, može pomoći primjena oktreotida u dozi od 50-200 µg potkožno svakih 8 sati. Endoskopsko liječenje je još jedna od mogućnosti liječenja pseudociste gušterače i primjenjuje se u drenaži cista prislonjenih uz želudac. Zahvat kojim se takvo dreniranje izvodi se zove endoskopska cistogastrostomija. Postavlja se

stent s dvostrukim *pig-tail* kateterom u cistu i u lumen želuca. Stent se može postaviti i u glavni vod gušterače. Glavna komplikacija endoskopskog liječenja je krvarenje koje može biti iznimno opasno, a rizik se može umanjiti ako se prije postavljanja katetera endoskopskim ultrazvukom provjeri položaj glavnih krvnih žila (3).

Apsces gušterače

Apsces gušterače najvjerojatnije nastaje kao posljedica ograničene nekroze s posljedičnom likvefakcijom i nastankom sekundarne infekcije. Općenito gledajući, razvija se u kasnijoj fazi bolesti, uobičajeno nakon petog tjedna (21). U većini slučajeva se uspješno liječe minimalno invazivnim zahvatima zbog toga što se radi o manje agresivnim i ograničenim komplikacijama akutne upale gušterače (54, 55). Terapija izbora je perkutana drenaža (56-58).

PROGNOZA

Prognoza akutne upale gušterače uvelike ovisi o težini bolesti. Blaga do srednje teška akutna upala gušterače je bolest s pozitivnim ishodom i mortalitetom 0-5%. Mortalitet teške akutne upale gušterače s posljedičnim razvojem sterilne nekroze je oko 10%, dok je u slučaju inficirane nekroze oko 30%. Mortalitet je povišen i u pacijenata s lošim prognostičkim znakovima kao i u pacijenata starije dobi (3). Neposredni uzrok smrti u ranoj fazi bolesti je hipovolemijski šok i zatajenje dišnog sustava kao posljedica višeorganskog zatajenja (1).

ZAKLJUČAK

Akutna upala gušterače je kompleksna i potencijalno teška bolest koja predstavlja značajan uzrok opterećenja zdravstvenog sustava na globalnoj razini. Najčešći uzroci nastanka bolesti su kolelitijaza i alkoholizam. Danas postoje brojne dijagnostičke metode kao i prognostički indeksi koji daju mogućnost ranijeg postavljanja pouzdane dijagnoze i adekvatnog klasificiranja težine bolesti. Pritom je iznimno važno točno klasificirati bolest kako bi se mogao primjeniti odgovarajući terapijski plan. Zbog nedovoljnog razumijevanja patogeneze bolesti te posljedično nedostatka ciljane terapije, temelj je i dalje potporno liječenje te preveniranje komplikacija. Imajući na umu da je incidencija bolesti u porastu, prvenstveno zbog povećane izloženosti čimbenicima rizika te da je mortalitet teške akutne upale gušterače i dalje visok, potrebno je uložiti trud u daljnja proučavanja patogeneze bolesti kako bi se što bolje razumio nastanak bolesti s nadom da će se shvatiti točan način nastanka bolesti. Naime, kao i u slučaju svake druge bolesti tako i u slučaju akutne upale gušterače, ako se točno definira nastanak bolesti, bit će moguće razviti ciljane metode terapije koje bi doprinijele smanjenju mortaliteta.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Vesni Degoriciji na njezinoj pomoći, stručnom vodstvu i savjetima, kao i korisnim kritikama te strpljenju i podršci tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, dragim prijateljima i kolegama na podršci, razumijevanju i lijepim uspomenama na studentske dane.

Posebno hvala mojoj majci i braći na svakom savjetu i svakoj kritici, podršci i pomoći te na bezuvjetnoj ljubavi i razumijevanju.

LITERATURA

1. Papa B. (2008) Upalne bolesti gušterače. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, str: 889-893.
2. Banks PA. (2002) Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 56 (6 Suppl): S226-30.
3. Papa B. (2002) Akutni pankreatitis. U: Vucelić, B i sur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada, str: 961-989.
4. Vanjak-Bielen Đ, Degoricija V, Planinc I (2011) Diferencijalna dijagnoza akutne boli u trbuhu. U: Degoricija V. Hitna medicina. Zagreb: Libar, str: 202-224.
5. Rashidi M, Røkke O. (2016) Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines. *World J Gastroenterol.* 22(6): 2104-2110.
6. Myer PA, Mannalithara A, Singh G, Singh G, Pasricha PJ, Ladabaum U. (2013) Clinical and economic burden of emergency department visits due to gastrointestinal diseases in the United States. *Am J Gastroenterol.* 108(9): 1496-507.
7. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. (2007) Direct medical costs of acute pancreatic hospitalizations in the United States. *Pancreas.* 35(4): 302-7.
8. Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. (2007) Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol.* 17(7):491-7.
9. Yadav D, Lowenfels AB. (2006) Trends in the epidemiology of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas.* 33(4): 323-30.
10. Penman LD, Lees CW (2014) Alimentary tract and pancreatic disease. U: Walker BR, Colledge NR, Halston SR, Penman ID. Davidson's principles and practice of medicine 22nd edition. London: Elsevier Limited, str: 837-920.
11. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. (2002) Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med.* 30(6): 1274-9.

12. Wu BU, Conwell DL. (2010) Update in acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 12(2): 83-90.
13. Norman J. (1998) The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.* 175(1): 76-83.
14. Tenner S. (2004) Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol.* 99(12): 2489-94.
15. Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. (2015) The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 44(4): 540-6.
16. Zeng Y, Zhang W, Lu Y, Huang C, Wang X. (2014) Impact of hypertriglyceridemia on the outcome of acute biliary pancreatitis. *Am J Med Sci.* 348(5): 399-402.
17. Harper SJF, Cheslyn-Curtis S. (2011) Acute pancreatitis. *Ann Clin Biochem.* 48(1): 23-27.
18. Balani AR, Grendell JH. (2008) Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 31: 823-37.
19. Kovalska I, Lubenets T. (2009) Pathomorphological changes and perspectives of severe acute pancreatitis. *Pancreatology.* 9: 503-504.
20. Borčić V. (2005) Jetra, žučni sustav i gušterača. U: Prpić I i sur. *Kirurgija za medicinare.* Zagreb: Školska knjiga, str: 435-479.
21. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. (2005) Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut.* 54: 426-436.
22. van Baal MC, van Santvoort HC, Bollen TL, Bakker OJ, Besselink MG, Gooszen HG. (2011) Systematic review of percutaneous catheter drainage as primary treatment for necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 98: 18-27.
23. Zerem E, Imamović G, Sušić A, Haračić B. (2011) Step-up approach to infected necrotizing pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single center. *Dig Liver Dis.* 43: 478-483.
24. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. (2003) Pancreatitis-associated lung injury: new insights. *Chest.* 124: 2341-51.
25. Isenmann R, Rau B, Beger HG. (2001) Early severe acute pancreatitis: characteristics of a new subgroup. *Pancreas.* 22(3): 274-8.

26. Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. (2004) Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. *World J Gastroenterol.* 10(6): 919-21.
27. Beger HG, Rau BM. (2007) Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol.* 13(38): 5043-5051.
28. McKay CJ, Evans S, Sinclair M, Carter CR, Imrie CW. (1999) High early mortality rate from acute pancreatitis in Scotland, 1984-1995. *Br J Surg.* 86:1302-1305.
29. Renner IG, Savage WT, Pantoja JL, Renner VJ (1985) Death due to acute pancreatitis: A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci.* 30: 1005-1018.
30. Wilson C, Imrie CW, Carter DC. (1988) Fatal acute pancreatitis. *Gut.* 29: 782-788.
31. Zerem E. (2014) Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 20(38): 13879-13892.
32. Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. (1995) Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 181: 279-288.
33. Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. (1992) Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology.* 103: 1636-1640.
34. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. (1986) Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 91(2): 433-8.
35. Rau B, Bothe A, Beger HG. (2005) Surgical treatment of necrotizing pancreatitis by necrosectomy and closed lavage: changing patient characteristics in a 19-year, single-center series. *Surgery.* 138(1): 28-39.
36. Mai G, Uhl W, Muller CH, Büchler MW. (1999) The conservative management of severe acute pancreatitis. In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, editors. *Acute pancreatitis novel concepts in biology and therapy.* Oxford: Blackwell Science Ltd. pp. 475-485.
37. Isenmann R, Schwarz M, Rau B, Trautmann M, Schober W, Beger HG. (2002) Characteristic of infection with *Candida* species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg.* 26: 372-376.

38. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE i sur. (2007) Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery - a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 26: 758-63.
39. Petrov MS, Pylypchuk RD, Uchugina AF. (2009) A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis. *Br J Nutr.* 101: 787-93.
40. Oláh A, Romics L Jr. (2010) Evidence-based use of enteral nutrition in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 395: 309-16.
41. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. (2010) Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* (1): CD002837.
42. Petrov MS, van Santvoort HC, Besselink MG i sur. (2008) Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg.* 143: 1111-7.
43. Wang G, Wen J, Xu L i sur (2013) Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res.* 183: 592-7.
44. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M i sur. (2006) ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Pancreas. *Clin Nutr.* 25: 275-284.
45. Bai Y, Gao J, Zou DW i sur. (2008) Prophylactic antibiotic cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 103: 104-10.
46. Wittau M, Mayer B Scheele J i sur. (2011) Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 46: 261-70.
47. Maraví - Poma E, Gener J, Alvarez - Lerma F i sur. (2003) Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intensive Care Med.* 29: 1974-80.
48. Haran JP, Hayward G, Skinner S i sur. (2014) Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering intravenous antibiotics. *Am J Emerg Med.* 32: 1195-9.

49. Janisch N, Gardner T. (2015) Recent advances in managing acute pancreatitis. *F1000Research*. 4(F1000 Faculty Rev): 1474 (doi: 10.12688/f1000research.7172.1)
50. Tenner S, Baillie J, DeWitt J i sur. (2013) American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastrenterol*. 108(9): 1400-15.
51. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M i sur. (2016) Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 59(2): 128-140.
52. Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC i sur. (1983) The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *Arch Surg*. 118: 486-8.
53. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A i sur. (1990) The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet*. 170: 411-7.
54. vanSonnenberg E, Wittich GR, Chon KS i sur. (1997) Percutaneous radiologic drainage of pancreatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol*. 168(4): 979-84.
55. Mithöfer K, Mueller PR, Warshaw AL. (1997) Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. *World J Surg*. 21(2): 162-8.
56. Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Freiss H, Seiler CA, Uhl W. (2000) Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg*. 232(5): 619-26.
57. Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Mostafavi A, McGrath D, Warshaw AL. (1998) Débridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg*. 228(5): 676-84.
58. Tsiotos GG, Luque-de-León E, Sarr MG. (1998) Long-term outcome of necrotizing pancreatitis treated by necrosectomy. *Br J Surg*. 85(12): 1650-3.

ŽIVOTOPIS

OSNOVNI PODACI

Ime i prezime: Filip Cetinić

Datum i mjesto rođenja: 02.07. 1991., Zagreb

Adresa: Sokolgradska ulica 14, 10000 Zagreb

Broj telefona: 098/1691618

E-mail: filip.cetinic@gmail.com

OBRAZOVANJE

Osnovna škola "Izidor Kršnjavi", Zagreb (1998. - 2006.).

Klasična gimnazija, Zagreb (2006. - 2010.).

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (2010. - 2016.).

ZNANJA I VJEŠTINE

Poznavanje stranih jezika: engleski i francuski.

Poznavanje rada na računalu.

OSTALO

Tijekom fakultetskog obrazovanja, pasivno sam sudjelovao na kongresu NeuRi u rijeci 2014. godine. U budućosti mi je želja baviti se radom u kliničkoj medicini te znannošću.