

Upalne bolesti gušterače i kirurško liječenje

Peričić, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:696230>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marin Peričić

Upalne bolesti gušterače i kirurško liječenje

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sveti Duh pod vodstvom prof.dr.sc. Žarka Rašića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis kratica:

AP- akutni pankreatitis

KP- kronični pankreatitis

ERCP- endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

CT- kompjuterizirana tomografija

UZV-ultrazvuk

JIL- jedinica intenzivnog liječenja

GUK- glukoza u krvi

IAP- intraabdominalni tlak

SIRS- sindrom sistemskog upalnog odgovora

MOF-multiorgansko zatajenje

Sadržaj

Sažetak.....	i
Summary.....	ii
Uvod.....	1
Epidemiologija i etiologija.....	4
Patogeneza.....	7
Klasifikacija i procjena težine bolesti.....	10
Klinička slika.....	18
Dijagnoza.....	20
Liječenje.....	23
Kirurško liječenje	26
Prognoza bolesti.....	32
Zahvala.....	33
Literatura.....	34
Životopis.....	43

Sažetak

Upalne bolesti gušterače i kirurško liječenje

Marin Peričić

Upalne bolesti gušterače su jako kompleksna medicinska stanja koja uzrokuju brojne funkcionalne probleme za pacijente. Pankreatitis ,neovisno akutni ili kronični tip, još uvijek ostaje nepredvidljiva i potencijalno fatalna bolest. Može varirati od blagog akutnog intersticijskog oblika pa sve do jakog nekrotizirajućeg oblika. Oba tipa mogu progredirati u kronični oblik pankreatitisa koji pacijenta veže za dugotrajnu terapiju. Pankreatitis je povezan s visokim morbiditetom i mortalitetom. U današnje doba incidencija je u porastu zbog povećanog izlaganja rizičnim čimbenicima kao što su alkohol i masna hrana, ali i ostali faktori. Glavni simptom je probadajuća bol u epigastriju koja se širi u leđa, ali i mučnina i povraćanje te ostali simptomi. Zlatni standard za dijagnostiku pankreatitisa je CT, ali dobar pokazatelj bolesti su drastično povećani enzimi u krvi poput amilaza i lipaza. Također, s trenutnim znanjem i razvojem znanosti ,pristup pankreatitisu je drukčiji i zavisi o stupnju i težini bolesti te se s vremenom razvijaju nove tehnike koje u usporedbi s tadašnjim pokazuju bolje i zadovoljavajuće rezultate. Dok je potporna skrb uglavnom korištena u liječenju blagog intersticijskog oblika pankreatitisa, kirurško liječenje je

implementirano kako bi se spriječili teži oblici bolesti poput teškog nekrotizirajućeg pankreatitisa ili komplikacije istih koji su smrtonosni u čak 35% slučajeva. Većinom su kirurški zahvati na gušterači palijativni, a samo neki su kurativni uglavnom zbog opasnih komplikacija koji su destruktivni za gušteraču i okolno tkivo. U prvoj fazi pankreatitis može uzrokovati sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS) koji može voditi do multiplog zatajenja organa (MOF) pa čak i smrti. Najčešći vitalni organi zahvaćeni komplikacijama pankreatitisa su srce, pluća i bubrezi. U drugoj fazi nekrotizirajući pankreatitis može biti inficiran bakterijama što može zahtijevati hitnu upotrebu antibiotika i kirurški debridman. Bolesnici s kroničnim pankreatitisom koji pate od komplikacija kao što su formiranje pseudociste, fistule ili pseudoaneurizme obližnje arterije uvelike imaju koristi od palijativnih kirurških zahvata koji smanjuju mogućnost progrediranja bolesti, simptoma i povećavaju kvalitetu života. Moderne tehnike su sve više aktualnije kao što je *step-up* kirurški pristup koji započinje manje invazivnim endoskopskim zahvatom i završava većim kirurškim zahvatom. Napredak kirurških tehnika uvelike smanjuje smrtnost od ove bolesti i povećava kvalitetu života.

Ključne riječi: pankreatitis, epigastrij, amilaza, lipaza, palijativni zahvat, SIRS, debridman, pseudocista, *step-up* pristup

Summary

Inflammatory diseases of pancreas and surgical treatment

Marin Peričić

Inflammatory diseases of pancreas are very complex medical conditions that cause a lot of functional issues for patient. Pancreatitis, regardless acute or chronic still remains an unpredictable, potentially fatal disease. It may vary from mild acute interstitial pancreatitis to severe necrotizing pancreatitis. Both types may develop into chronic pancreatitis which can cause long term problems and therapy. Pancreatitis is related to high morbidity and mortality rate. Nowadays, incidence of pancreatitis is rising due to increased risk factor exposure such as alcohol and fatty food. Main symptom is stabbing pain in epigastrium that radiates to the back, nausea, vomiting and others. Golden standard for diagnosis of pancreatitis is CT. High amylase and lipase level in blood are used as diagnostic tool. With current scientific knowledge and with new insights, pancreatitis management approach is different and it depends on stage and severity of the disease. With time, new techniques are being developed which show much better results. While supportive care is mainly used for treatment of mild cases of acute interstitial pancreatitis, surgical treatment is usually implemented to minimize complications of severe necrotizing pancreatitis which are fatal in almost 35% of cases. Mostly, these surgical procedures are palliative and only some are curative because this disease has a lot of complications which are destructive to pancreas as well

as to the other vital tissues. Pancreatitis in the first phase is associated with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) which can lead to multi-organ failure (MOF) and death. Vital organs affected by complications of pancreatitis are usually heart, lungs and kidneys. In the second phase, necrotizing pancreatitis may be superinfected which may seek urgent use of antibiotics and surgical procedure like debridement. Individuals suffering from chronic pancreatitis and complications of acute pancreatitis such as pseudocyst, fistula and pseudoaneurysm formation may highly benefit from surgical treatment which improves quality of life (QOL), reduces symptoms and progression of the disease. Modern techniques are being implemented such as step-up approach which is combination of minimally invasive endoscopic technique followed by open surgical procedure. All in all, recent advances in surgery greatly reduce mortality of this disease and improve quality of life (QOL).

Key words: pancreatitis, epigastrium, amylase, lipase, palliative procedure, SIRS, debridement, pseudocyst, step-up approach

1.UVOD

Upalne bolesti gušterače su skupina bolesti karakterizirana upalom i otokom gušterače (lat.*pancreas*). Gušterača je organ smješten u abdomenu ispod želuca koji proizvodi brojne hormone koji se luče u tanko crijevo. Posebna je po tome što ima i egzokrino (vanjsko) i endokrino (unutarnje) lučenje. Prilikom upale gušterače tj. pankreatitisa dolazi do rasapa digestivnih hormona po gušterači i okolnom tkivu. To je jedna od najčešćih gastrointestinalnih bolesti koja vodi do teškog emocionalnog, fizičkog i financijskog tereta (1). S obzirom na trajanje bolesti dijelimo ih na akutni i kronični pankreatitis. Akutni pankreatitis (AP) je iznenadna upalna bolest gušterače. Incidencija je u porastu zbog povećane izloženosti rizičnim faktorima kao što su alkohol, cigarete, masna i nezdrava prehrana. Također incidencija je povećana u starijoj životnoj dobi (2). Uzroci mogu biti razni, a najčešći je pankreatitis uzrokovan žučnim kamencem, potom onaj potenciran alkoholom i masnom prehranom, pri čemu dolazi do povećane stimulacije tj. hiperstimulacije egzokrinog dijela gušterače prilikom čega se povećano luče probavni hormoni. Oni se luče u obliku neaktivnog hormona ili zimogena koji se u tkivu gušterače aktivira i uzrokuje upalu i posljedično razaranje gušterače i okolnog tkiva (3). Bolest se prezentira naglom probadajućom boli u epigastriju koja se širi u leđa. Uz glavni simptom boli javljaju se i mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura. AP je uglavnom blaga i samolimitirajuća bolest u 80% slučajeva, ali u 20% je potencijalno smrtonosna s prosječnom smrtnošću od oko 10% (4). Blaži oblik je intersticijski i karakterizira ga izostanak komplikacija u

većini slučajeva, a težeg nazivamo nekrotizirajući pankreatitis koji je prisutan u oko 20% slučajeva i karakteriziraju ga brojne komplikacije, sindrom sustavnog upalnog odgovora (SIRS), multiorgansko zatajenje i smrt koja se događa u 25% slučajeva. Smrt je najčešće povezana sa sekundarnom infekcijom koja se zasniva na dva kriterija, a to su mjehurići plina na CT-u i pozitivna bakterijska kultura nakon aspiracije. Dijagnostika pankreatitisa je osnovana na temelju kliničke slike, trostrukom povećanju amilaza ili lipaza u krvi, te pozitivnim CT nalazom koji je ujedno i zlatni standard. Kronični pankreatitis je upala gušterače koja traje znatno duže od akutnog i uzrokuje trajno oštećenje gušterače i posljedični poremećaj lučenja hormona. Najčešće se pojavljuje u alkoholičara. Može se prezentirati akutnim napadom koji se ne smiruje. Od simptoma najvažnija je kronična bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, dijabetes i steatoreja. Etiološko liječenje pankreatitisa je teško, ali je moguća prevencija odnosno smanjenje povećanom izlaganju rizičnim faktorima kao što su alkohol, cigarete i masna prehrana. Liječenje uglavnom ovisi o težini i stupnju bolesti koji se procjenjuje brojnim metodama kao što su CTSI indeks, APACHE II metoda ili Ransonova metoda (5). Metode zbrinjavanja AP se uglavnom zasnivaju na potpornim mjerama kao što su hitna resuscitacija tekućinama poput Ringerova laktata, suzbijanjem boli opijatima i održavanjem crijevne sluznične barijere vitalnom enteralnom prehranom čim prije moguće (6). Kronični pankreatitis liječi se analgeticima, zamjenskom hormonskom terapijom (probavni hormoni i inzulin) i sprječavanjem izlaganju rizičnim faktorima kao što je alkohol. Kirurško liječenje dijelimo na liječenje pankreatitisa uzrokovano žučnim kamencem i liječenje komplikacija pankreatitisa. Kirurško liječenje je uglavnom palijativno te sačuvano za teške oblike akutnog nekrotizirajućeg pankreatitisa, kroničnog pankreatitisa i komplikacija istih. Komplikacije mogu biti rane ili kasne. Rane komplikacije poput nakupljanja peripankreatične kolekcije tekućine, peripankreatičnog nekrotičnog tkiva se događaju unutar 4 tjedna, a kasne komplikacije poput

sekundarne infekcije, sepse, formiranje pseudociste ili ozidane nekroze pankreasa (*walled-off* nekroza). Pankreatitis uzrokovan žučnim kamencima kirurški liječimo kolecistektomijom prilikom hospitalizacije uz naravno ostale mjere potporne i simptomatske terapije (7). Komplikacije pankreatitisa poput pseudociste ili pankreatične odnosno peripankreatične nekroze ne zahtijevaju hitnu intervenciju ukoliko ne uzrokuju ozbiljnije simptome što ovisi o veličini, lokalizaciji i širenju bolesti. U simptomatskih bolesnika radi se endoskopska, kirurška ili radiološka drenaža odgođena za 4 tjedna kako bi se formiralo stabilno fibrozno ožiljkasto tkivo. Kirurški debridman ili otvorena kirurška nekrektomija inficirane nekroze pankreasa radi se tek nakon kure antibiotika koji smanjuju upalu i bolje organiziraju upalom zahvaćeno tkivo (8). U novije vrijeme sve se više provode minimalno invazivni kirurški zahvati koji pokazuju bolje rezultate i brže vrijeme oporavka uz znatno manje komplikacija kirurškog zahvata. Oni uključuju laparoskopsku nekrektomiju (prednji ili retroperitonealni pristup), perkutanu ili radiološku kateter drenažu ili debridman, Perkutana drenaža je najčešće korištena metoda za zbrinjavanje kolekcija tekućine pankreasa (9). Danas, kombinacija perkutane drenaže praćenom video asistiranim retroperitonealnim debridmanom, zvana „*step-up*“ pristup je dokazano najsuperiornija metoda za zbrinjavanje komplikacija pankreatitisa koja pokazuje najbolje rezultate sa znatno smanjenom smrtnošću, komplikacijama zahvata, morbiditetom i cijenom zahvata (10). Sve u svemu, brzi prijem u specijalistički centar je od ključne važnosti, uz maksimalnu potpornu terapiju i minimalno invazivni pristup znatno je smanjena stopa mortaliteta i morbiditeta.

2. Epidemiologija i etiologija

Učestalost upalnih bolesti gušterače odnosno pankreatitisa uzela je sve veći zamah u novije doba. Povećano izlaganje rizičnim faktorima dovodi do povećane incidencije ove bolesti u cijelom svijetu. Tako je zabilježena incidencija AP od 5 do 80 slučajeva na 100 000 stanovnika, a najviša učestalost je u zemljama SAD-a te u zemljama u kojima se najviše konzumira alkohol (Balkanske zemlje, Škotska, Finska) (11). Porastu incidencije također je doprinijela bolja dijagnostika AP i KP koja se temelji na boljoj dostupnosti testova poput onih za pankreatične enzime u krvi ili urinu (12). Za razliku od stope incidencije koja je u porastu, stopa smrtnosti je u padu s obzirom na aktualne medicinske spoznaje o liječenju pankreatitisa i razvoju novih tehnologija. S obzirom na spol, pankreatitis je više zastupljen u muškaraca koji su više skloni konzumiranju alkohola i cigareta, no u zadnje vrijeme je zabilježen porast pankreatitisa u žena zbog načina života i prehrane koja utječe na razvoj žučnih kamenaca i posljedičnog razvoja AP (13). Idiopatski pankreatitis je jednako zastupljen u oba spola. Dobna struktura oboljelih od pankreatitisa zavisi o etiologiji istog. Tako se alkoholni pojavljuje oko 40-ih godina, pankreatitis povezan sa žučnim kamencima oko 70-ih, a onaj induciran lijekovima također oko 40-ih godina. Pankreatitis je 3 puta češći u crnaca nego u bijelaca te je 10 puta učestaliji u crnaca srednje dobi nego u bilo kojoj drugoj skupini. AP je jedan od najčešćih razloga za hospitalizaciju te su njegovi troškovi liječenja jako veliki i premašuju 3 milijarde dolara godišnje u SAD-u. Kronični pankreatitis za razliku od AP ima znatno manju incidenciju od oko 5-10 slučajeva na 100 000 ljudi, ali znatno više smanjuje kvalitetu života

i ima visoke troškove liječenja simptomatologije i komplikacija (14) (15). Etiologija pankreatitisa je jako varijabilna. Najveći rizični čimbenici za razvoj su žučni kamenci (38%) i alkohol (36%), a ostali manje zastupljeni čimbenici su pušenje, ERCP, lijekovi, karcinom glave gušterače, abdominalna trauma, autoimune bolesti, hipertrigliceridemija, određene infekcije, anatomske anomalije i genetska predispozicija. Kada se svi uzroci isključe i nemamo poznati čimbenik za razvoj pankreatitisa, onda se dijagnosticira idiopatski pankreatitis koji se javlja u 10% slučajeva. Žučni kamenci su najčešći uzrok akutnog pankreatitisa, te su prisutni u oko 10% populacije, a pogotovo u pretilih fertilnih žena 40-ih godina. Svojom pojavom u vodovima gušterače uzrokuju opstrukciju i posljedično povećanje tlaka retrogradno od opstrukcije što uzrokuje ozljedu acinarnih stanica i posljedičnu upalu. Dokazuju se ultrazvukom abdomena i jako je važno učiniti kolecistektomiju prilikom hospitalizacije kako bi se spriječio rekurentni pankreatitis. Kamenci nisu uzročnik kroničnog pankreatitisa. Drugi najčešći uzročnik AP je alkohol koji je češći u muškaraca, dok je prvi najčešći uzročnik kroničnog pankreatitisa. Za sigurnu potvrdu alkoholnog AP potrebno je biti teški alkoholičar najmanje 5 godina (16), a to znači konzumacija više od 50 g alkohola dnevno (17). On uzrokuje povećano lučenje egzokrinih hormona gušterače poput tripsinogena te ih prerano aktivira što posljedično uzrokuje upalu gušterače. Povećan utjecaj alkohola na razvoj AP doprinose genetski faktori te konzumacija cigareta. Hipertrigliceridemija je također bitan faktor u nastanku AP i KP. Smatra se da povećane koncentracije MK u serumu preko 1g/dL uzrokuju oštećenje acinarnih stanica. Zajedno s abdominalnom pretilošću, povišenim MK, tlakom i šećerom, te smanjenim HDL-om, metabolički sindrom utječe na pojavu teškog AP i povezan je s povećanim mortalitetom. Incidencija metaboličkog sindroma je u porastu zbog modernog načina života (18). Anatomske anomalije poput udvostručenja gušterače (lat. *Pancreas divisum*) zbog nepotpunog spajanja dorzalnog i ventralnog voda gušterače za vrijeme

embriogeneze. Prisutan je u oko 7-10% populacije (4). Zbog nastale anomalije većina egzokrinog lučenja se odvija manjim vodom koji nije u stanju uvijek drenirati sok gušterače pa posljedično dolazi do razvoja AP, KP ili rekurentnog pankreatitisa. Od prirođenih uzroka također bitan je razvoj hereditarnog pankreatitisa koji nastaje mutacijom gena u tripsinu (PRSS1) i inhibitoru aktivacije tripsina (SPINK1) te uzrokuje AP u mlađoj dobi te KP u srednjoj dobi, također je povećan rizik od razvoja karcinoma gušterače. Pri abdominalnoj traumi, prilikom multiorganskog oštećenja jako je teško dijagnosticirati traumatsku ozljedu gušterače, za razliku od jetre, slezene i ostalih. Ona se najčešće prezentira akutnim post-traumatskim pankreatitisom koji je povezan s visokom stopom mortaliteta i morbiditeta. Od lijekova koji uzrokuju akutni pankreatitis najbitniji su statini, ACE inhibitori, oralni kontraceptivi te antiepileptici. Smatra se da oni direktno toksično djeluju na acinarne stanice, ali i dugoročno indirektnim putem nakupljanjem toksičnih metabolita. Ključan medicinski utjecaj na razvoj AP jest onaj nakon endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP) te je to najčešći i jatrogeni uzrokovan oblik pankreatitisa koji je prisutan u skoro 4% slučajeva nakon zahvata (19). On je ujedno i treći po učestalosti nakon žučnih kamenaca i alkohola. Dolazi do opstrukcije vodova gušterače instrumentima ili do retrogradnog povišenja hidrostatskog tlaka koji uzrokuje oštećenje acinarnih stanica prilikom iniciranja kontrasta, vode ili lijeka. Još su tu brojni manje zastupljeni uzroci upale gušterače, ali i brojni još nisu otkriveni (10-20%). Etiološko liječenje pankreatitisa nije moguće, ali je potrebno znati istu radi terapijskog postupka i sprječavanja budućih potencijalno fatalnih recidiva.

3. Patogeneza

3.1 Akutni pankreatitis

Postoje brojne teorije razvoja upalne bolesti gušterače, ali dosad patogeneza ovih bolesti još nije u potpunosti razriješena (20). Pod utjecajem rizičnih faktora navedenih ranije, dolazi do brojnih staničnih interakcija koje rezultiraju kaskadom događaja koji posljedično dovode do pankreatitisa. Najčešće teorije razvoja AP su: teorija žuči i zajedničkog duktusa, teorija autodigestije pankreasa, teorija migracije žučnog kamenca i teorija ometanja mikrocirkulacije. No, nijedna od njih nije sigurno dokazana i one su još kontroverzne (21). Većina AP (70-80%) je uzrokovano žučnim kamencima i alkoholom, no točan mehanizam još nije poznat zbog brzog razvoja bolesti i nedostupnosti gušteračinog tkiva tijekom upale, pa su sva istraživanja trenutno usmjerena na patobiološke procese pankreatitisa na životinjskom modelu (22). Brojna istraživanja i dobiveni rezultati najviše podržavaju teoriju refluksa žuči i autodigestiju uzrokovanu preranom aktivacijom tripsina zbog opstrukcije žučnim kamencem (23). No, nakon određenog vremena novija istraživanja su pokazala da refluks žuči nije ključna komponenta za razvoj AP te da nije nužno potrebna (24). Istraživanja na štakorima dovela su do zaključka da ligacija gušteračinog glavnog voda dovodi do teškog nekrotizirajućeg pankreatitisa. No, na drugim životinjama su dobiveni drugi rezultati pa su potrebna još brojna istraživanja kako bi se potvrdile ove hipoteze. Za razliku od žučnih kamenaca, alkohol dovodi do hipersekrecije enzima gušterače koji se luče u intersticij, toksično djeluje na acinarne stanice i povećava tlak u duktusu. AP nastaje kada zakažu protektivni

čimbenici kao što je inhibitor aktivacije tripsinogena te tada dolazi do aktivacije tripsina koji razara tkivo gušterače. To posljedično dovodi do upale tkiva gušterače, edema, vaskularne ozljede i stanične smrti tj. nekroze. Upala dovodi do proizvodnje upalnih citokina kao što su tumorski faktor nekroze (TNF- α), brojni interleukini (IL-6, IL-8, IL-10) koji su po novijim istraživanjima prediktori teškog akutnog pankreatitisa, ukoliko su skupa s CRP-om povišeni u serumu (25). Povećana razina ovih citokina u serumu aktiviraju transkripcijski faktor NF κ B koji pokreće upalnu kaskadu i uzrokuje poremećaj mikrocirkulacije gdje je poremećen odnos endotelina i dušikovog oksida (NO). Taj slijed događaja dovodi do sistematskog upalnog odgovora (SIRS) koji može uzrokovati šok ili multiorgansko zatajenje (MOF) što u većini slučajeva uzrokuje fatalni ishod. Sve u svemu, patogeneza pankreatitisa je jako kompleksna, brojne teorije međusobno dijele sličnu staničnu interakciju i nijedan događaj nije dokazani okidač, te oni međusobno ovise pa točna patogeneza još nije određena.

3.2 Kronični pankreatitis

Slično kao i u slučaju akutnog pankreatitisa, patogeneza kroničnog pankreatitisa je još nedovoljno istražena i dokazana te postoje brojne teorije za razvoj istog. Među njima su najutjecajnije: teorija oksidativnog stresa, toksično-metabolička teorija, teorija žučnog kamenca i opstrukcije duktusa te teorija nekroze i fibroze. Teorija oksidativnog stresa podržava hipotezu da kronično izlaganje oksidativnom stresu uzrokuje fibrozu tkiva. Zbog nedovoljne jetrene detoksifikacije brojnih toksičnih tvari nastaju toksični produkti, produkti lipidne peroksidacije te slobodni radikali koji se pomoću žuči izlučuju te dolaze do voda gušterače te se refluksum vraćaju nazad u tkivo gušterače gdje oštećuju tkivo na staničnoj razini(26). Glavni okidač oksidativnog stresa je etanol,

koji je također supstrat i pojačivač enzima CYP2E1 koji je povećano izražen u gušterači nakon kronične konzumacije alkohola (27). Etanol je također glavni faktor i u metaboličko-toksičnoj teoriji gdje direktno djeluje toksično na acinarne stanice te uzrokuje nekrozu, masnu degeneraciju i posljedičnu fibrozu tkiva (28). Teorija kamenaca i duktalne opstrukcije je ustanovljena na dokazima da pacijenti s dugogodišnjim kroničnim pankreatitisom pokazuju kalcifikacije te intraduktalne pankreatične kamence (29). Ta kronična opstrukcija uzrokuje lokalna oštećenja te posljedičnu fibrozu. Etanol također potiče proizvodnju proteinskih čepova i pankreatičnih kamenaca. Za razliku od navedenih teorija, teorija nekroze i fibroze govori o nastanku kroničnog pankreatitisa kao uzrok serije akutnih pankreatitisa koji uzrokuju kaskadu oštećenja i fibroze koje uzrokuju suženja duktalnog lumena što posljedično uzrokuje atrofiju acinarnih stanica, formaciju kamenaca i fibrozu (30). Saznanja o patogenezi KP su dobivena na analizi gena i eksperimentalnim istraživanjima na životinjama. Na temelju toga možemo zaključiti da je za razvoj KP potreban ponavljajući patološki stimulans ili kombinacija više mehanizama.

4. Klasifikacija i procjena težine bolesti

4.1 Akutni pankreatitis

Pošto je ova bolest jako varijabilna i varira od blagog oblika pa sve do fatalnog, bilo je potrebno razviti sustav klasifikacije koji bi opisao oblik i težinu bolesti na temelju kojeg bi se provodilo potrebno liječenje za određeni stadij. Tako se prvobitno u Atlanti 1992. godine okupio međunarodni tim stručnjaka koji je na temelju kliničke slike, prezentacije bolesti i komplikacija izradio klasifikaciju akutnog pankreatitisa koji je nazvan „Atlantska klasifikacija akutnog pankreatitisa“. Njome se pankreatitis dijelio na blagi i teški oblik. Blagi ili intersticijski je prisutan u 80% slučajeva, a teški ili nekrotizirajući hemoragični u 20% slučajeva. U blagom obliku intersticijske upale gušterače je odsutno zatajenje organa i lokalne komplikacije dok je u teškom nekrotizirajućem obliku prisutno zatajenje organa i lokalne komplikacije. Zbog nedovoljne deskripcije bolesti i zbog razvoja novih tehnologija poput CT-a i ostalih slikovnih metoda bilo je potrebno unaprijediti i detaljnije razraditi ovu klasifikaciju. Zbog tog je 2012. godine na konsenzusu u Atlanti revidirana prvobitna klasifikacija te je konačno nastala aktualna verzija „Revidirana Atlantska klasifikacija“ koja mnogo detaljnije opisuje oblik AP-a na temelju kliničke slike i radioloških nalaza, olakšava odabir liječenja, te bolje povezuje morfološke promjene s težinom bolesti (31). Prema njoj akutni pankreatitis dijelimo na blagi, umjereni i teški oblik. Blagi oblik bolesti nema lokalnih ili sistemskih komplikacija, ni zatajenja organa te se bolest obično povlači unutar tjedan dana. Umjereni teški oblik AP-a opisuje se prolaznim zatajenjem organa (<48h) te pojavom lokalnih ili sistemskih komplikacija. Teški nekrotizirajući oblik AP-a za razliku od ostalih ima perzistentno zatajenje jednog ili više organa (>48h) i neovisan je o lokalnim ili sistemskim komplikacijama (32). Za procjenu zatajenja organa koristimo modificirani Marshallov

sistem ocjenjivanja (Tablica 1.). Najčešće zahvaćeni organi su dišni, kardiovaskularni i renalni pa se prema tome i razvio ovaj bodovni sustav. Zatajenje je prisutno ukoliko je u bilo kojem sustavu bodovanje više ili jednako 2 ,a ukoliko traju >48 sati onda je perzistentno. Ako je prisutno zatajenje dva ili više sustava onda se to naziva multiorgansko zatajenje koje je povezano sa znatno većim mortalitetom (35-50%).

Tablica 1. Modificirani Marshallov sustav bodovanja za disfunkciju organa (33)

ORGANSKI SUSTAV	0	1	2	3	4
Kardiovaskularni (sistolički tlak, mm Hg)	>90	<90(reagira na infuziju tekućine)	<90 (ne reagira na infuziju tekućine)	<90(pH<7.3)	<90(pH<7.2)
Renalni (kreatinin, μmol/L)	<134	134-169	170-310	311-439	>439
Respiratorni (PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg)	>400	301-400	201-300	101-200	<101

Za brzu procjenu težine bolesti prema čemu određujemo što bržu terapiju koristimo tri najčešća sustava, a to su BISAP indeks (engl. *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*), APACHE II bodovni sustav (engl. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) te Ransonovi kriteriji za procjenu težine pankreatitisa. Oni obuhvaćaju nalaze kliničke slike i laboratorijskih pretraga. Niti jedan od njih nije u potpunosti precizan. Osim ovih bodovnih sustava, brojne laboratorijske pretrage ukazuju na težinu bolesti AP-a poput hematokrita koji u može biti veći od 50% što ukazuje na veliki gubitak tekućine u treći prostor za vrijeme upale što ukazuje na hipovolemiju koja je u razvoju (34). Prediktor je teške upale gušterače te ukoliko je povišen zahtijeva hitnu nadoknadu tekućine od kojih se najčešće koristi Ringerov laktat. Također, povišena glukoza u krvi (GUK) za vrijeme pankreatitisa uzrokovanog žučnim kamencem bolji je prognostički faktor od Glasgow i APACHE II bodovnog sustava (35). Još neki od individualnih prediktora su intraabdominalni tlak (engl. IAP) koji je za svaki 1 mm Hg iznad granične vrijednosti povezan s 50% povećanim mortalitetom (36), CRP ili d-dimeri koji ukazuju na težinu bolesti ukoliko su znatno povećani. APACHE II je od njih točniji ukoliko je učinjen unutar 24 sata od prijema, no pošto zahtijeva 18 parametara i više vremena za obradu, u hitnim slučajevima je optimalno koristiti kombinaciju IAP i CRP-a zbog brže, lakše procjene i potrebom za što brži terapijski plan (37).

4.1.1 BISAP

BISAP indeks bodovanja težine AP-a (Tablica 2.) je razvijen je 2008. godine s ciljem da se što brže i jednostavnije procjeni težina AP-a prije nastupa zatajenja organa. Tako je za taj bodovni sustav potrebno prikupiti laboratorijske i kliničke nalaze unutar zadnja 24 sata, dok je u ostalim sustavima (Glasgow, Ranson i APACHE II) potrebno unazad 48 sati. Stoga, je ova indeks najbrži što je ključno u kritičnim i teškim oblicima AP-a (38). On obuhvaća 5 parametara, a to su dob bolesnika >60 godina, koncentracija uree u krvi, mentalni status pacijenta (engl. GCS), razvoj SIRS-a i prisustvo pleuralnog izljeva. Svaki parametar nosi po 1 bod te zbroj od 3 ili više pozitivnih parametara ukazuje na postojanje teškog akutnog oblika pankreatitisa koji je povezan s visokom stopom mortaliteta. Prisustvo SIRS-a definiramo prisustvom dva ili više od navedenih parametara: temperatura (<36 C° ili >38 C°), puls >90/ min, frekvencija disanja >20 ili pCO₂ <32 mm Hg te broj leukocita >12000/ mm³ ili <4000/ mm³.

Tablica 2. BISAP indeks bodovanja težine AP-a (74).

Parametri	0	1
Urea u krvi (mg/dL)	<25	>25
SIRS	nedokazan	Dokazan
Dob bolesnika	<60	>60
Poremećaj svijesti	Nema znakova	Prisutan
Prisustvo pleuralnog izljeva	Nema znakova	Prisutan

4.1.2 Ransonov indeks

Ransonov indeks za procjenu težine akutnog pankreatitisa je u praksi najviše bio korišten. Osmislio ga je 1974.godine poznati pankreatolog dr. John Ranson (39). Taj bodovni sistem obuhvaća 11 parametara od kojih se 5 određuje odmah za vrijeme bolničkog prijema, a ostalih 6 nalaza se dobiva tokom 48 sati (Tablica 3.). Ukoliko je prisutno 3 ili više pozitivnih parametara to ukazuje na prisutnost teškog oblika AP. Što je više pozitivnih kriterija to je veća učestalost komplikacija i veća smrtnost od AP. Ukoliko je prisutno 3 ili manje pozitivna kriterija, to ukazuje na blagi intersticijski oblik bolesti. Nedostatak ovog kriterija je veliki broj parametara koji je potrebno vaditi kako bi se ovaj sistem bodovanja odredio te čekanje na rezultate 48 sati od prijema što je predugo ukoliko je bolest kritična te je nužan hitan terapijski plan.

Tablica 3. Ransonovi indeks za procjenu težine AP-a (75).

Kod primitka	Nakon primitka (48h)
Dob>55	Kalcij <2.0 mmol/L
Leukociti>16000/mm ³	Pad hematokrita >10 %
LDH>350 U/l	Porast ureje za >1.79 mmol/L
AST>250 U/l	Sekvestracija tekućine >6 L
GUK>11,1mmol/L	PaO ₂ <60 mm Hg
	Deficit baza (BE) >4 mEq/L

4.1.3 APACHE II

APACHE II (engl. *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) je sistem bodovanja i procjene stupnja akutnog pankreatitisa. Uveo ga je 1985. godine pankreatolog Knaus. Primjenjuje se unutar 24 sata od primitka pacijenta u jedinicu intenzivne njege. Bodovanje varira od 0 do 71 i što je veći zbroj to je veća korelacija bolesti sa smrtnošću od AP. Ovo bodovanje nije primjereno za djecu i mlađe od 16 godina. On je podijeljen u 3 dijela, to su 12 fizioloških i biokemijskih parametara, bodovanje po godinama te bodovanje po kroničnim bolestima (Tablica 4.). Veliki nedostatak je što je zahtjevan i složen za izračunat.

Tablica 4. APACHE II parametri (76).

Fiziološki parametri	Laboratorijski parametri
Tjelesna temperatura	pH arterijske krvi
Frekvencija srca	pO ₂
Frekvencija disanja	Na u serumu
Srednji arterijski tlak	K u serumu
Stanje svijesti (GCS)	Hematokrit
	Kreatinin
	Leukociti

4.2 Kronični pankreatitis

Za razliku od akutnog pankreatitisa, kronični pankreatitis nema globalno prihvaćenu klasifikaciju bolesti ni ljestvicu procjene težine bolesti pomoću koje predviđamo ishod i liječenje bolesti (40). One se momentalno najčešće koriste za provedbu istraživanja oboljelih od kroničnog pankreatitisa, zbog nedovoljnih dokaza na temelju istraživanja pomoću kojih bi se koristili u rutinskoj kliničkoj praksi. Cilj je stvoriti jedinstveni klasifikacijski sustav pomoću kojeg bi se brzo, transparentno odredila prognoza i terapijski plan kroničnog pankreatitisa. Dijagnostički kriteriji bili bi zasnovani na kliničkom nalazu, slikovnoj metodi i funkcionalnim abnormalnostima. Klinički kriteriji bili bi bol, rekurentni napadaju akutnog pankreatitisa, komplikacije kroničnog pankreatitisa (stenoza žučnog voda, opstrukcija duodenuma, pseudocista fistula, ascites), steatoreja i dijabetes. Slikovne metode bi se sastojale od parenhimalnih (fokalna uvećanja, kalcifikacije, ciste i heterogenost) i duktalnih promjena (defekti punjenja, suženja, kalcifikacije i dilatacije >3mm) viđenim na ultrazvuku abdomena, kompjuteriziranoj tomografiji (CT), magnetskoj rezonanci (MRI) te endoskopskom retrogradnom kolangiopankreatografijom (ERCP) (41). Na temelju tih kriterija prema prijedlogu za novu klasifikaciju ove bolesti, kronični pankreatitis bi se podijelio u stadij A, B i C. Stadij A bi bio blagi početni oblik u kojem ne bi bilo komplikacija niti disfunkcije egzokrinog i endokrinog dijela pankreasa, već samo subklinički znakovi poput intolerancije glukoze i blage egzokrine disfunkcije bez steatoreje. Također je karakterizirana prisustvom boli. Stadij B je umjereni oblik bolesti u kojem također nema znakova egzokrinog i endokrinog zatajenja pankreasa, ali karakterizira je prisustvo komplikacija poput duktalne stenoze. Najteži oblik je stadij C koji je ujedno i zadnji stadij zatajenja pankreasa. Prisutno je egzokrino i endokrino

zatajenje sa ili bez komplikacija (42). Uz sve te značajke i stadije kao kriterij bi se uvela i etiologija KP-a što je jako bitan čimbenik za određivanje terapijskog plana. Momentalno, jedna od najčešće upotrebljivanih klasifikacija je Cambridge klasifikacija koja se temelji na patološkim promjenama viđenim pomoću slikovnih metoda.

5. Klinička slika

5.1 Akutni pankreatitis

Prezentacija akutnog pankreatitisa jako varira. Od klinički blagog oblika koji se može preležati pa sve do teškog smrtonosnog oblika. Jedan od glavnih simptoma je pojava nagle probadajuće boli u predijelu epigastrija koja se širi u leđa u čak 50% slučajeva. U određenim slučajevima bol se pojavljuje i u lijevom donjem kvadrantu te kasnije bude lokalizirana u epigastriju. Pojavljuje se najčešće 8-10 sati nakon obilnog masnog obroka ili uz povećanu konzumaciju alkoholnog pića. Bol se pojačava nakon jela te pri ležanju na leđima, dok naginjanje prema naprijed smanjuje bol. Produljeno trajanje boli povezano je s razvojem komplikacija kao što su pseudocista ili nekroza tkiva (43). Česti simptomi koji se javljaju uz bol su mučnina i povraćanje koji mogu biti intenzivni i zahtijevaju hitnu nadoknadu tekućine i elektrolita. Povišena tjelesna temperatura uz gubitak apetita je česta pojava. Pacijent je pri fizikalnom nalazu najčešće preznojen i blijed dok u slučaju AP-a žučne etiologije može biti žut radi pojave opstruktivne žutice. Abdomen je otečen i osjetljiv na dodir ili perkusiju uz prisutnost boli na dodir 6-7 cm iznad pupka gdje je lokalizirana glava pankreasa (Korteov znak) te netom ispod ksifoidnog nastavka (Kamenchikov znak). Palpacijom možemo napipati i tvorbe poput pseudocisti i apscesa koje su osjetljive, fiksirane i nejasno ograničene mase u abdomenu. Tahikardija, tahipneja i hipotenzija su znakovi teškog oblika AP-a koji je povezan sa stanjem šoka. Mišićni defans je prisutan ako je upalom zahvaćen i peritoneum. Ukoliko dođe do razvoja teškog nekrotizirajućeg pankreatitisa po tijelu se mogu pojaviti znakovi zgrušavanja krvi poput Cullenovog znaka tj. pojave hematoma oko pupka, Grey-Turnerovog znaka odnosno pojava hematoma po slabinama te Davisov znak pojave hematoma po donjim udovima

pacijenata. Svi ovi simptomi mogu izostati te jedina prezentacija akutnog pankreatitisa može biti samo bol lokalizirana u epigastriju.

5.2 Kronični pankreatitis

Za razliku od akutnog pankreatitisa koji se najčešće prezentira naglom pojavom boli, kronični pankreatitis duže vrijeme može biti asimptomatski uz izostanak pojave boli. Kada dođe do pojave boli to je najčešće tupa bol lokalizirana u epigastriju koja u iznimnim slučajevima može zahtijevati hospitalizaciju. Bol traje relativno dugo uz bezbolne intervale tj. bol prestane te se nakon nekog vremena opet pojavi. Širi se u leđa te se smanjuje pri naginjanju prema naprijed, a pogoršava se prilikom hranjenja pa se zbog tog gubi apetit i posljedično dolazi do neželjenog gubitka težine tijela. Prisutni su i mučnina i povraćanje koji su češći za vrijeme pojave boli. Značajna je i pojava steatoreje odnosno masne stolice zbog zatajenja egzokrinog dijela gušterače koji je zadužen za razgradnju masti u tankom crijevu. Stolica je masna, ima intenzivan i neugodan miris. Zbog malapsorpcije dolazi do manjka vitamina topljivih u masti (D,E,K,A) te posljedične patologije (44). Zatajenje endokrinog dijela gušterače tj. Langerhansovih otočića uzrokuje intoleranciju na glukozu te posljedični razvoja dijabetesa tipa 3c koji zahtjeva terapiju inzulinom (45).

6. Dijagnoza

6.1 Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je potencijalno fatalna bolest te ju je zato potrebno što brže dijagnosticirati kako bi se provele pravilne mjere liječenja i sprječavanja razvoja komplikacija i životno opasnih stanja (SIRS, MOF). Od ključne je važnosti i odrediti težinu bolesti pomoću revidiranog Atlantskog kriterija iz 2012. godine. Dijagnoza akutnog pankreatitisa temelji se na anamnezi, ranije navedenoj kliničkoj slici (46), laboratorijskim nalazima i slikovnim metodama. Za potvrdu dijagnoze potrebna su 2 od 3 navedena kriterija, odnosno bol u epigastriju koja se širi u leđa, povećane lipaze i amilaze u krvi te dokaz pankreatitisa pomoću slikovnih metoda. Nagla probadajuća bol koja se širi u leđa uz narušeno opće stanje pacijenta, mučninu i povraćanje je klasični prikaz AP-a. Diferencijalno dijagnostički ovako se mogu prezentirati brojna stanja koja imaju sliku akutnog abdomena poput perforacije želučanog ili bulbarnog ulkusa, infarkta mezenterija, strangulacije crijeva, disekcije aneurizme, apendicitisa, divertikulitisa, žučnih kolika ili dijafragmalnog infarkta miokarda. Zato je potrebno napraviti daljnje pretrage poput onih laboratorijskih gdje se u serumu mjeri količina gušteračinih enzima poput amilaze i lipaze. Navedeni enzimi moraju biti najmanje tri puta povećani u odnosu na referentne vrijednosti kako bi se zadovoljili kriteriji za dijagnozu AP-a. Amilaze se pojavljuju u krvi nekoliko sati nakon početka AP-a te mogu biti prisutne u krvi do 5 dana, dok lipaze vršnu koncentraciju postižu nakon 24 sata te mogu biti prisutne u krvi do dva tjedna (47). Lipaze imaju bolji dijagnostičku vrijednost naspram amilaza zato što se u krvi zadržavaju duže i korisnije su u slučajevima gdje klinička dijagnoza i slika nisu bile prisutne unutar 24 sata od nastupa AP-a (48). Po novijim preporukama,

radi smanjene cijene i nepotrebnih pretraga preporučuje se testiranje samo na lipaze (49). Ova dva enzima također mogu biti povećana u drugoj patologiji i time davati lažno pozitivne rezultate. Tako amilaze mogu biti uvećane u krvarenju iz gornjeg probavnog sustava, apendicitisu, opstrukciji crijeva, bolestima slinovnica, nekim tumorima i dr. Lipaze mogu biti povećane u celijakiji, upalnim bolestima crijeva, akutnom zatajenju bubrega, bilijarnoj atreziji, nekrozi jetre itd. (50) Ostali markeri poput IL-6, IL-8, fosfolipaze A2 ili TAP (tripsinogen aktivacijski faktor) su također korisni, ali oni još nisu u rutinskoj upotrebi. Osim ovih laboratorijskih nalaza, pacijentu se vadi KKS, CRP, jetreni testovi, biokemijski i metabolički panel, koagulacijske pretrage te plinska analiza arterijske krvi (ABS) u hipoksičnih pacijenata (51). Ukoliko enzimi nisu dovoljno povećani kako bi mogli potvrditi AP, potrebno je radiološki obraditi pacijenta. Relativno sve pretrage su korisne, ali u upotrebi su najčešće ultrazvuk i CT abdomena. Abdominalni i endoskopski ultrazvuk se koriste unutar prva 24 sata pri sumnji na žučnu etiologiju AP-a. Korisni su i za praćenje razvoja komplikacija poput pseudocisti. Na ultrazvuku vidimo nejasne konture i odjeljke gušterače te kamence ukoliko su prisutni. Najpouzdanija metoda i zlatni standard za dijagnozu AP-a je kompjuterizirana tomografija (CT). Koristi se ukoliko nemamo dovoljno dokaza za postavljanje dijagnoze AP-a. Prikazuje morfološke promjene na gušterači, pojavu nekroze i nakupljanje tekućine. Pomoću CT-a s kontrastom (CECT) možemo odrediti i stupanj težine bolesti. Upotreba CT-a je korisna tek nakon 72 sata jer je toliko vremena potrebno dok promjene budu vidljive. Najbitniji je za procjenu težih oblika pankreatitisa i pridruženim komplikacijama.

6.2 Kronični pankreatitis

Dijagnozu kroničnog pankreatitisa, za razliku od akutnog je znatno teže postaviti zbog nespecifične slike ove bolesti u ranoj fazi. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, laboratorijskim nalazima i slikovnim metodama. Glavni simptom je epizodična abdominalna bol koja se širi u leđa i koja može ili ne mora biti ovisna o unosu hrane. Osim boli prisutna je i steatoreja, odnosno masna stolica, mučnina, povraćanje, gubitak na težini te pankreatični dijabetes. Pacijent radi smanjenja bolova zauzima fetalni položaj, a od znakova mogući su žutica, bljedilo ili hematomi. Palpacijom se mogu napipati fiksirane mase u abdomenu koje mogu biti pseudociste ili karcinom. Klasični trijas kalcifikati, steatoreja i dijabetes su prisutni u samo trećine bolesnika. Od laboratorijskih nalaza, amilaze i lipaze su blago povećane, te kalcij i trigliceridi u slučaju hipertrigliceridemije. Zlatni standard za dijagnostiku KP-a je sekretinski test koji mjeri produkciju bikarbonata i osjetljiv je u 95% slučajeva u ranoj fazi bolesti. Koriste se i fekalni testovi (72 satni test), a u slučaju autoimunog tipa bolesti i imunološki testovi na specifična antitijela. Od slikovnih metoda koriste se CT, UZV, ERCP, MRCP. Njima se prikazuju kalcifikati te morfološke promjene gušterače kao što je duktalno proširenje, pseudociste, pseudoaneurizme ili promjene u konturi, obliku ili veličini žlijezde. Kolangiopankreatografija magnetskom rezonancom (MRCP) se sve više prakticira zbog nuspojava ERCP-a kao što je akutni pankreatitis u 5% slučajeva (52). Endoskopski ultrazvuk ima iznimno važnu ulogu, jer olakšava prikaz malih karcinoma gušterače uz mogućnost ciljanog uzimanja uzorka za citološku i histološku analizu kako bi se isključila dijagnoza malog karcinoma gušterače koji daje sličnu kliničku sliku kao KP.

7. Liječenje

7.1 Akutni pankreatitis

Liječenje akutnog pankreatitisa ovisi o stadiju i težini bolesti. Zato je potrebna brza i točna dijagnoza uz pravilnu trijažu i hospitalizaciju pacijenta. Osnova liječenja ove bolesti je i dalje potporna dok je kirurško liječenje sačuvano za zbrinjavanje teških oblika ove bolesti i/ili nastalih komplikacija. Teži i umjereni oblici bolesti se liječe u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), dok se blagi liječe na općem odjelu. Glavni ciljevi liječenja su uklanjanje uzroka bolesti, suzbijanje boli, sprječavanje razvoja komplikacija, zatajenja organa te infekcije. Konzervativno liječenje obuhvaća nadoknadu tekućine, suzbijanje boli te određivanje pravilne prehrane pacijenta. Nekoć se prakticirala i rutinska primjena antibiotika, no zbog nedovoljnih dokaza o smanjenju infekcija i smrtnosti, više se ne preporučuje.

7.1.1. Nadoknada tekućine

Zbog razvoja upale i posljedičnog otoka tkiva i bijega tekućine u treći prostor (retroperitonealni prostor, intraperitonealni prostor, pleuralna efuzija), mikrocirkulacija gušterače je ugrožena te je gušterača sklona razvoju nekroze tkiva. Organizmu također prijete hipotenzija i razvoj šoka pa je potrebna agresivna nadoknada tekućine (53). Preporučuje se tekućinu davati u bolusu od 20 ml/kg kroz sat vremena i dozu održavanja od 3ml/kg/h kroz 24 sata. Rana nadoknada tekućine dokazano smanjuje smrtnost (54), ali i pretjerana nadoknada tekućine može biti povezana s nepovoljnim ishodom (55). Na temelju toga potrebno je pratiti parametre cirkulacije nakon 6 i 24 sata kao što su količina urina, kardiopulmonalni status, kreatinin i hematokrit kako bi se regulirao unos tekućine. Izbor tekućine se najčešće svodi na kristaloide, dok se koloidi daju u slučaju manjka albumina. Od kristaloida se prije češće upotrebljavao Ringerov laktat, no nedavna istraživanja

ukazala su na to da nije superiorniji naspram fiziološke otopine. Ukoliko nadoknada tekućine ne izregulira hipotenziju koriste se katekolamini.

7.1.2 Analgezija

Bol je sve više prepoznata kao ključan faktor upalnih bolesti gušterače te postaje važan dijagnostički i prognostički čimbenik (56). Jača bol je povezana s težim slučajevima AP-a te višom smrtnošću od ove bolesti (57). Nekontrolirana bol može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost bolesnika. Liječenje boli varira od upotrebe blagih analgetika u slučaju blagog oblika bolesti pa sve do upotrebe opioidnih analgetika u slučaju teškog oblika AP-a. Kao početna terapija primjenjuju se nesteroidni anti upalni lijekovi (NSAIL) koji se zamjenjuju ili kombiniraju sa slabim ili jakim opioidima ukoliko nije postignuta analgezija. Najčešće se koriste morfij, meperidin, pentazocin ili kodein. Primjenjuju se parenteralno nakon uspostavljanja venskog puta.

7.1.3 Prehrana

Akutni pankreatitis je stanje hipermetabolizma gdje dolazi do povećane potražnje energije, ali i povećanog katabolizma. Donedavno se u praksi primjenjivao princip „nihil per os“, dok su novija istraživanja dokazala da je što raniji početak enteralne prehrane ključan potez u prevenciji razvoja komplikacija te je povezan sa smanjenom smrtnošću od ove bolesti. Enteralna prehrana doprinosi i motilitetu crijeva i vitalnosti crijevne sluznice što sprječava translokaciju bakterija i posljedični razvoj infekcije (58). U blagom obliku AP-a preporučuje se oralna prehrana mekom, nemasnom i tekućom hranom odmah nakon hospitalizacije, dok u teškim oblicima AP-a sa zatajenjem organa i komplikacijama se provodi enteralna prehrana unutar 72 sata. Ona se provodi pomoću nazogastrične ili nazojejunalne rute koje su relativno sigurne. Totalna parenteralna prehrana se

provodi uglavnom u jako teškim oblicima sa zatajenjem organa ili uz prisutnost jake boli, mučnine, povraćanja ili ileusa.

7.1.4 Antibiotika terapija i profilaksa

Nekoć su se antibiotici upotrebljavali rutinski prilikom dijagnoze AP-a radi prevencije infekcija kao profilaksa. Danas, nakon novijih spoznaja te očuvanjem sluznične barijere crijeva enteralnom prehranom, istraživanja su pokazala da profilaktična primjena antibiotika nema koristi u odnosu na izostanak terapije (59). Infekcije su najčešći uzrok smrti od AP-a te se antibiotici koriste samo u dokazanoj infekciji gdje su prisutni znakovi i lokalizacija upale. Ona se dokazuje pozitivnom hemokulturom ili aspiracijom sadržaja. Pretpostavlja se da su uzročnici infekcije gram negativne bakterije koje translociraju kroz barijeru crijeva nakon prethodne nekroze. Od antibiotika se koriste karbapenemi, metronidazol i fluorokinoloni. U usporedbi s ostalim antibioticima imipenem je pokazao znatno veće smanjenje smrtnosti (60).

7.2 Kronični pankreatitis

Osnovni principi liječenja kroničnog pankreatitisa ili akutizacije ove bolesti su istovjetni kao i u obliku akutnog pankreatitisa, a to su nadoknada tekućine, prikladna analgezija i pravilna prehrana. Većina bolesnika spontano uzima veće količine analgetika, prije svega nesteroidnih antireumatika, a česta je i pojava ovisnosti o narkoticima. Osim toga bolesniku je potrebno zabraniti unos alkohola, pušenja i ograničiti unos masne hrane. Terapije specifične za kronični pankreatitis su zamjenska hormonska terapija probavnim enzimima (egzokrina insuficijencija) i inzulinom (endokrina insuficijencija). Potrebno je primijeniti visoke doze enzima (npr. 50.000 ij lipaze uz obrok) čime se povratnom spregom smanjuje sekrecija kolecistokinina i posljedično probavnih enzima i time se umanjuje bol (61). Savjetuje se davati inhibitor protonske pumpe radi smanjenja

kiselinom inducirane razgradnje ovih enzima. Peroralni hipoglikemici su rijetko korisni, a inzulin se daje po potrebi i po stupnju zatajenja gušterače.

8. Kirurško liječenje

Iako se upalne bolesti gušterače najčešće liječe konzervativno, u oko 10% se ove bolesti liječe invazivnim odnosno kirurškim pristupom. To su uglavnom slučajevi težeg oblika akutnog pankreatitisa i uznapredovalog kroničnog pankreatitisa ili komplikacije istih. Operativni zahvati nisu uvijek kurativni, već su i dijagnostički u 5% slučajeva, ukoliko dijagnoza pankreatitisa nije sigurna te se sumnja na neku drugu patologiju u okviru slike akutnog abdomena. Recentne smjernice preporučuju upotrebu minimalno invazivnih zahvata koji su povezani s manjom smrtnošću, manjim brojem komplikacija i bržim vremenom oporavka.

8.1 Kirurško liječenje akutnog pankreatitisa

Povijesno gledano teški oblik AP-a je bio smrtonosna bolest koja se uglavnom dijagnosticirala na autopsiji. Smatralo se da hitna operacija smanjuje smrtnost od ove bolesti, što se i dokazalo na pacijentima koji su imali smanjenu smrtnost prilikom dijagnoze AP-a za operacijskim stolom. Smrtnost teškog oblika AP-a bez kirurških zahvata bila je jako visoka. Danas je smrtnost znatno smanjena radi razvoja kirurgije. Kirurški tretman akutnog pankreatitisa može biti podijeljen u skrb akutnog pankreatitisa uzrokovanog kamencima i liječenje komplikacija teškog pankreatitisa. U slučaju blagog AP uzrokovanom žučnim kamencima potrebno je učiniti kolecistektomiju prije otpusta iz bolnice kako bi se spriječili rekurentni oblici AP-a (62). U slučaju umjerenog ili teškog oblika AP-a, kolecistektomija se odgađa 4 tjedna kako bi se upala smirila i organizirala (63).

Pristup može biti otvoreni ili minimalno invazivni tj. laparoskopski, o čemu odlučuje pacijent. Najčešće je pristup laparoskopski jer pokazuje bolje rezultate liječenja, manje komplikacija te brže vrijeme oporavka, dok se otvoreni zahvat preporučuje u slučajevima već prijašnjih operacija istog polja kada je fibrozno ožiljkasto onemogućuje endoskopski pristup. Ako je opstrukcija tj. koledokolitijaza i/ili kolangitis prisutan, provodi se terapijski ERCP unutar 72 sata kojim se kamenac odstranjuje. Čini se i sfinkterotomija, stentiranje ili dilatacija voda balonom čime se smanjuje učestalost rekurentnih oblika pankreatitisa.

8.1.1 Kirurgija komplikacija akutnog pankreatitisa

Kirurški tretman teškog oblika AP-a krucijalan je za smanjenje upale i razvoja komplikacija. Pravilnu indikaciju za operativni zahvat i njegovu vrstu određuje multidisciplinarni tim na temelju kliničke slike, nalaza i sistema bodovanja težine AP-a. Kontinuirana i progresivna sistemska ili lokalna komplikacija koja perzistira najmanje tri dana bez obzira na liječenje u JIL-u je indikacija za kirurško liječenje. Najčešće komplikacije su nekroza gušterače, nakupljanje tekućine, pseudocista i apsces gušterače.

8.1.2 Nekroza gušterače

Jedna od najčešćih komplikacija AP-a na koju se posumnja u slučaju teškog oblika bolesti. Većinom je sterilna, dok u 40% slučajeva je prisutna infekcija. Dijagnoza se postavlja kliničkom slikom sustavne toksičnosti u trajanju 7-10 dana i CECT-om gdje su areali gušterače hipodenzni i morfološki izmijenjeni, a dokaz infekcije su ekstraluminalni fokalni mjehurići. Sekundarna infekcija nekroze je najčešći uzrok smrti ove bolesti. Sterilna nekroza gušterače se uglavnom liječi konzervativno, dok inficirana nekroza zahtjeva kirurški tretman (64). Prije operacije potrebno je dati kuru antibiotika. Povijesno, terapija nekroze bio je rani otvoreni kirurški debridman.

Laparotomijom ili retroperitonealnim lumbalnim pristupom se pristupalo trbušnoj šupljini te se provodila nekrektomija. Šire resekcije su se izbjegavale radi smanjenja krvarenja i pojave fistula. Komplikacije ovih zahvata su mnogobrojne, među njima su rane nuspojave poput infekcija rane, zatajenje organa ili perforacija određenih struktura, dok su kasne egzokrina i endokrina insuficijencija gušterače, fistule i abdominalne hernije. Morbiditet (40-90%) i mortalitet (6-25%) su bili znatno povećani pa se taj pristup napustio te se zahvat odgađao 4 tjedna dok se nekroza ozida ili inkapsulira.(65). Hitna operacija je potrebna ukoliko su prisutni znakovi sepse ili je kliničko stanje znatno pogoršano. Danas se sve više koristi minimalno invazivni pristup koji uključuje laparoskopsku operaciju s prednjim ili stražnjim retroperitonealnim pristupom, perkutanim pristupom, radiološkom kateter drenažom ili debridmanom. Najčešće se koristi perkutani pristup za zbrinjavanje kolekcija tekućina. U novije se perkutani pristup kombinira s endoskopskim što pokazuje rezultate sa znatno smanjenim brojem komplikacija i smrtnošću, bržim vremenom oporavka i nižim troškovima liječenja (66). Perkutani pristup može biti terapijski i palijativni. Pristup je najčešće retroperitonealni kako bi se izbjegla kontaminacija u trbušnoj šupljini. Kateter se uvodi uz pomoć ultrazvuka ili CT-a te se polje potom ispire i drenira. Ovaj pristup je najbolji za kontrolu sepse i dreniranje tekućine koja se nije organizirala nakon upale ili ona koja je nastala nakon prijašnje operacije (67). Perkutana drenaža se može kombinirati se endoskopskim tretmanom. Endoskopski debridman provodi se uvodeći fleksibilnu endoskopsku cijev peroralno, koja se zatim transmuralno, najčešće kroz želudac uvodi u nekrotičnu šupljinu. Procedura se može voditi uz pomoć ultrazvuka radi lakše punkcije. Nakon toga se šupljina drenira, irigira te se reseciraju nekrotični dijelovi. Trakt koji je nastao između želuca i šupljine se dilatira te se stentom uspostavi trajna komunikacija kako bi se nastali sadržaj kontinuirano drenirao. Rezultati ovog pristupa pokazali su znatno manji morbiditet (25%) i mortalitet (5%) (68).

Nedostaci ovog zahvata su potreba za višestrukim kompliciranim zahvatima i dostupnost instrumenata. Jedna od novijih metoda je i „*step up*“ pristup koji započinje s manje invazivnim zahvatom i završava sa invazivnijom metodom. Prvo se koristi perkutana drenaža kateterom ili endoskopski peroralni pristup, a zatim invazivnija endoskopska metoda, laparoskopija ili laparotomija. Ova metoda dala je znatno bolje rezultate u usporedbi s otvorenom kirurgijom uz smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Otvorena kirurgija ostaje kao zadnja opcija, ukoliko manje invazivniji postupci nisu od koristi. Radi se medijalna laparotomija, trbušna šupljina se ispiri, čini se resekcija nekroze i drenaža kolekcija tekućine. Ukoliko je potrebno, postupak se ponavlja više puta ili se postavlja dren za kontinuiranu lavažu.

8.1.3 Pseudocista gušterače

Pseudocista gušterače je kasna komplikacija akutnog ili kroničnog pankreatitisa koja se razvija nakon 4 tjedna. To je šupljina ispunjena tekućinom koja se sastoji od krvi, enzima gušterače i nekrotičnog tkiva. Okružena je neepiteliziranim slojem fibroznog tkiva. Većina pseudocisti se spontano povuče, dok ostale uzrokuju određenu simptomatologiju poput boli, nadutosti, mučnine i povraćanja. One koje preostanu mogu se zakomplicirati krvarenjem, rupturom, infekcijom ili opstrukcijom određenog sustava. Male pseudociste i asimptomatske (<6cm) se kontinuirano nadziru i liječe konzervativno, dok se one veće ili komplicirane liječe kirurški. Kao i u slučaju nekroze, preferiraju se minimalno invazivni zahvati poput endoskopije ili perkutane drenaže kateterom (69). Ukoliko oni nisu mogući odabire se otvoreni kirurški zahvat kojim se uspostavlja komunikacija između ciste i okolnih struktura kako bi se drenirala. Tako je moguća cistogastrostomija gdje se cista povezuje sa želucem, cistojejunostomija gdje se uspostavlja komunikacija ciste s tankim crijevom te cistoduodenostomija gdje se stvara komunikacija s duodenumom. Odabir ovih tehnika ovisi o lokalizaciji ciste, tako se za pseudocistu glave gušterače

odabire cistoduodenostomija (70). Cistogastrostomija se vrši u slučaju lokalizacije ciste uz stražnju stijenku želuca, a cistojejunostomija po Rouxu se može koristiti za sve lokalizacije. Uspjeh zahvata je oko 95% s niskim mortalitetom i morbiditetom, dok se recidivi pojave u 10% slučajeva (71). Moguće su komplikacije poput krvarenja, infekcije, perforacije organa koje su prisutne u oko 25% slučajeva.

8.1.4 Apsces gušterače

Kasna komplikacija upale gušterače koja nastaje 4 tjedna nakon napada. To je kolekcija ispunjena gnojem, nekrotičnim stanicama, bakterijama i tekućinom. Nastaje u oko 3% oboljelih od AP-a. Bolesnik se prezentira s abdominalnom boli, vrućicom, zimicom i tresavicom. Mučnina i povraćanje su mogući uz prisutnost abdominalne mase. Neliječeni apsces može dovesti do komplikacija poput sepse, fistule ili rekurentnog pankreatitisa. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, radiološkog nalaza (CT, UZV) i aspiracije iglom. Liječenje apscesa bazira se na davanju antibiotika i drenaži kolekcije. Ukoliko je pacijent hemodinamski stabilan pristup je otvoreni kirurški, dok ukoliko je nestabilan, pristupa se minimalno invazivnim endoskopskim zahvatom. Tretman izbora je perkutana drenaža kateterom kojim se pristupa do kolekcije i postepeno drenira. Znakovi poboljšanja su prestanak tahikardije, vrućice i hipotenzije uz smanjenje boli (72).

8.2 Kirurško liječenje kroničnog pankreatitisa

Jedna od glavnih indikacija za operativni zahvat kroničnog pankreatitisa je bol. Zahvati su jako zahtjevni te nose veliki rizik postoperativnog morbiditeta, dok je mortalitet nizak (73). Opcije za liječenje su resekcija parenhima gušterače, drenaža voda gušterače ili kombinacija oboje. Izbor ovisi o morfološkom izgledu gušterače i stadiju bolesti. Najčešće su promjene viđene u glavi gušterače, dok su negdje prisutne i difuzne ekstenzivne promjene sa strikturama voda i kamencima. Otvoreni kirurški zahvati su po randomiziranim istraživanjima pokazala bolje rezultate povlačenja u odnosu na endoskopski pristup nakon operacije. Dilatacija glavnog voda gušterače liječimo operacijom po Partington-Rochellu odnosno lateralnoj pankreatojejunonostomiji gdje se uspostavlja anastomoza po Rouxu između cijele dužine voda i jejunuma. Ova operacija osigurava 80% oslobađanja od boli uz nizak postoperativni morbiditet i mortalitet. Upalni proces koji je proširen na glavu gušterače bez dilatacije glavnog voda liječimo pankreatoduodenektomijom gdje se odstranjuje upalom zahvaćeni dio gušterače i duodenum. Neki zahvati poput Begerovog ili Freyovog očuvaju duodenum. Nekad, ali jako rijetko se koristi i totalna pankreatektomija. Kirurški tretman komplikacija kroničnog pankreatitisa poput apscesa i pseudociste su navedeni ranije. Komplikacije nastaju u oko trećine pacijenata, a neke specifične za KP su opstrukcija žučovoda, duodenuma i krvarenje. Većina ih se tretira endoskopski, ali konačna solucija je otvoreni kirurški zahvat.

9.Prognoza

Prognoza upalnih bolesti gušterače zavisi o tipu i stadiju bolesti. Prognoza AP-a se može odrediti Ransonovim kriterijima čime se procjeni stadij bolesti. Mortalitet se povećava s većim stadijem, tako je u nižim stadijima 5% ,dok je u višem čak 20%. Prosječna stopa mortaliteta je 5% , no ona se i dalje smanjuje zbog razvoja terapijskih opcija. Kronični pankreatitis nosi 10-godišnje preživljenje od 70% te 20-godišnje od 45%. Većina pacijenata trpi doživotne simptome ove bolesti te im je preporučeno držati se dijete i izbjegavati alkohol i pušenje. Povećan je rizik od nastanka karcinoma gušterače. Nove spoznaje o bolesti i napredak u kirurgiji smanjuju morbiditet i mortalitet ovih bolesti.

Zahvale

Najljepše se zahvaljujem svome mentoru ,prof.dr.sc. Žarku Rašiću na njegovoj pomoći, savjetima i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se također svojim prijateljima i kolegama na svakom savjetu i pomoći koju su mi pružili.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima, Barbari i Borisu te sestri Ivani, koji su bili uz mene i pružali mi bezuvjetnu ljubav i razumijevanje kroz cijelo moje školovanje.

Literatura

1. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Sep;108(9):1400-15; 1416. Doi: 10.1038/ajg.2013.218. Epub 2013 Jul 30. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109(2):302. PMID: 23896955.
2. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:515–539.
3. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(12):1427–1430.
4. Ralston, S. H., Penman, I. D., Strachan, M. W. J., & Hobson, R. (Eds.). (2018). *Davidson's principles and practice of medicine* (23rd ed.). Elsevier Health Sciences.
5. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am*. 2002 Dec;40(6):1199-209. Doi: 10.1016/s0033-8389(02)00047-7. PMID: 12479706.
6. Barrie J, Jamdar S, Smith N, McPherson SJ, Siriwardena AK, O'Reilly DA. Mis-use of antibiotics in acute pancreatitis: Insights from the United Kingdom's National Confidential Enquiry into patient outcome and death (NCEPOD) survey of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2018 Oct;18(7):721-726.
7. Larson SD , Nealson WH , Evers BM . Management of gallstone pancreatitis . *Adv Surg* 2006 ; 40 : 265 – 84

8. Freeman MF , Werner J , van Santvoort HC et al. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of a multi-disciplinary consensus conference . *Pancreas* 2012 ; 8 : 1176 – 94 .
9. van Santvoort HC , Bakker OJ , Bollen T et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves the outcome . *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1254 – 63 .
10. van Santvoort HC , Besselink MG , Bakker OJ et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis . *New Engl J Med* 2013 ; 362 : 1491 – 502 .
11. Sand J, Valekoski A, Nordback I I sur. H e incidence of acute pancreatitis follows the change in alcohol consumption in Finland. *Pancreatology* 2006; 6: 323-405.
12. Saligram S, Lo D, Saul M, et al. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:805–811. E1
13. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl:S15.
14. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology.* 2012;12:79–84. [PubMed] [Google Scholar]
15. Yadav D, Timmons L, Benson JT, et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2192–9.
16. Steinberg WM , DeVries JH , Wadden T et al. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: Evidence from two phase 3 randomized

- clinical trials with the once-daily GLP-1 analog liraglutide . *Gastroenterology* 2012 ; 121 : A246.
17. Shah AM, Eddi R, Kothari ST et al. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP* 2010;11:369-72.
 18. I. Mikolasevic, S. Milic, L. Orlic, G. Poropat, I. Jakopcic, N. Franjic, A. Klanac, N. Kristo, D. Stimac, Metabolic syndrome and acute pancreatitis, *European Journal of Internal Medicine*,32,2016,79-83.
 19. Matsubayashi H, Fukutomi A, Kanemoto H, et al. Risk of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic biliary drainage. *HPB (Oxford)*. 2009;11(3):222-228. Doi:10.1111/j.1477-2574.2008.00020.x
 20. Gabryelewicz A. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis—current view. *Rocz Akad Med Bialymst*. 1995;40:218–226. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323–330.
 22. Yang F, Wang Y, Sternfeld L, Rodriguez JA, Ross C, Hayden MR, Carriere F, Liu G, Schulz I. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca⁺ signalling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2009;195:13–28.
 23. Chen JW, Thomas A, Woods CM, Schloithe AC, Toouli J, Saccone GT. Sphincter of Oddi dysfunction produces acute pancreatitis in the possum. *Gut*. 2000;47:539–545.
 24. Arendt T, Nizze H, Mönig H, Kloehn S, Stüber E, Fölsch UR. Biliary pancreatic reflux-induced acute pancreatitis—myth or possibility? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:329–335.

25. Stimac D, Fistic E, Milic S, Bilic-Zulle L, Peric R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:209–12.
26. Braganza JM. Pancreatic disease: a casualty of hepatic “detoxification”? *Lancet* 2(8357): 1000-1003, 1983. PMID: 6138545.
27. Norton ID, Apte MV, Haber PS, McCaughan GW, Pirola RC and Wilson JS. Cytochrome P4502E1 is present in rat pancreas and is induced by chronic ethanol administration. *Gut* 42(3): 426-430, 1998. PMID: 9577353.
28. Bordalo O, Goncalves D, Noronha M, Cristina ML, Salgado A and Dreiling DA. Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 68(3): 278-285, 1977.
29. Sarles H, Bernard JP and Gullo L. Pathogenesis of chronic pancreatitis. *Gut* 31(6): 629-632, 1990. PMID: 2199345.
30. Stevens T, Conwell DL and Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 99(11): 2256-2270, 2004. PMID: 15555009.
31. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg*. 2008; 95:6-21
32. Dervenis C, Bassi C. Evidence-based assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2000; 87:257-258
33. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62:102-111. [PMID: 23100216]

34. Gan SI, Romagnuolo J. Admission hematocrit: a simple, useful and early predictor of severe pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2004 Nov-Dec;49(11-12):1946-52. doi: 10.1007/s10620-004-9598-8. PMID: 15628731.
35. Rajaratnam SG, Martin IG. Admission serum glucose level: an accurate predictor of outcome in gallstone pancreatitis. *Pancreas.* 2006 Jul;33(1):27-30. doi: 10.1097/01.mpa.0000222315.36490.9b. PMID: 16804409.
36. Rosas JM, Soto SN, Aracil JS, et al. Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis. *Surgery.* 2007;141:173–178.
37. Ke, Lu MD; Tong, Zhi-hui MD; Li, Wei-qin MD; Wu, Congye MD; Li, Ning MD; Windsor, John A. MBChB, MD, FRACS; Li, Jie-shou MD; Petrov, Maxim S. MD, MPH, PhD Predictors of Critical Acute Pancreatitis, *Medicine: November 2014 - Volume 93 - Issue 21 - p e108* doi: 10.1097/MD.0000000000000108
38. Guzmán Calderon E, Montes Teves P, Monge Salgado E. BISAP-O: obesidad incluida en el score BISAP para mejorar la prediccion de severidad en pancreatitis aguda [Bisap-O: obesity included in score BISAP to improve prediction of severity in acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012 Jul-Sep;32(3):251-6. Spanish. PMID: 23128944.
39. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC (1974). "Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis". *Surgery, Gynecology & Obstetrics.* 139 (1): 69–81. PMID 4834279
40. Rahman A, O'Connor D, B, Gather F, Koscic S, Gilgan J, Mockler D, Bashir Y, Memba R, Duggan S, N, Conlon K, C: Clinical Classification and Severity Scoring Systems in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Surg* 2020;37:181-191. doi: 10.1159/000501429

41. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009 Dec 14;9:93. doi: 10.1186/1471-230X-9-93. PMID: 20003450; PMCID: PMC2804657.
42. Manes G, Kahl S, Glasbrenner B. et al. Chronic pancreatitis: diagnosis and staging. *Ann Ital Chir.* 2000;71:23–32. [PubMed] [Google Scholar]
43. Kingsnorth, A., & O'Reilly, D. (2006). Acute pancreatitis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 332(7549), 1072–1076. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1072>
44. Min M, Patel B, Han S, Bocelli L, Kheder J, Vaze A, Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas.* 2018 Sep;47(8):1015-1018. [PMC free article] [PubMed]
45. Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb;34(2):346-354. [PubMed]
46. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:515–539.
47. Lippi, G, Valentino, M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Jan – Feb 2012; 49(1)18-21
48. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW, *J Clin Pathol.* 2006 Apr; 59(4):340-4.
49. Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J Surg.* Jun 2005;75(6):399-404.
50. Hameed, A. M., Lam, V. W., & Pleass, H. C. (2015). Significant elevations of serum lipase not caused by pancreatitis: a systematic review. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17(2), 99–112.

51. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, Coburn N, May GR, Pearsall E, McLeod RS. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016;59:128–140.
52. Sugiyama M, Haradome H, Atomi Y. Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007 Jan;42 Suppl 17:108-12. doi: 10.1007/s00535-006-1923-x. PMID: 17238038.
53. Forsmark CE, Baillie J. [AGA Institute technical review on acute pancreatitis] *Rev Gastroenterol Mex.* 2007;72:257–285. [PubMed] [Google Scholar]
54. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–1377.
55. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J, Lopez-Font I, Martínez J, Gómez-Escolar L, Sempere L, Sánchez-Fortún C, Pérez-Mateo M. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1843–1850.
56. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain M. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 100(6): 1573-1581,2004. PMID: 15166580.
57. Phillip V, Steiner JM and Algul H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5(3): 158-168,2014. PMID: 25133018.
58. Phillip V, Steiner JM and Algul H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5(3): 158-168,2014. PMID: 25133018.

59. Phillip V, Steiner JM and Algul H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5(3): 158-168, 2014. PMID: 25133018.
60. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 1998;2(6):496–503.
61. Isaksson G, Ihse I (1983). "Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis". *Dig. Dis. Sci.* 28 (2): 97–102.
62. Wilson C, de Moya M. Cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis: early vs. delayed approach. *Scand J Surg.* 2010;99:81–85. [PubMed] [Google Scholar]
63. Uhl W, Mueller C, Krahenbuhl L, et al. Acute gallstone-pancreatitis: timing of laparoscopic cholecystectomy in mild and severe disease. *Surg Endosc* 1999;13:1070–6.
64. Karakayali F. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(37):13412–13423. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
65. Tenner, Scott MD, MPH, FACP; Baillie, John MB, ChB, FRCP, FACP; DeWitt, John MD, FACP; Vege, Santhi Swaroop MD, FACP American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis, *American Journal of Gastroenterology*: September 2013 - Volume 108 - Issue 9 - p 1400-1415 doi: 10.1038/ajg.2013.218
66. Freeman MF, Werner J, van Santvoort HC et al. Interventions for necrotizing pancreatitis. Summary of a multi-disciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;8:1176–1194.
67. M.L. Freeman, J. Werner, H.C. van Santvoort, T.H. Baron, M.G. Besselink, J.A. Windsor, K.D. Horvath, E. vanSonnenberg, T.L. Bollen, S.S. Vege International multidisciplinary panel of speakers and moderators. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference *Pancreas*, 41 (8) (2012 Nov), pp. 1176-1194.

68. N.1 Kumar, D.L. Conwell, C.C. Thompson Direct endoscopic necrosectomy versus step-up approach for walled-off pancreatic necrosis: comparison of clinical outcome and health care utilization *Pancreas*, 43 (8) (2014 Nov), pp. 1334-1339
69. Elta, GH; Enestvedt, BK; Sauer, BG; Lennon, AM (April 2018). "ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts". *The American Journal of Gastroenterology*. 113 (4): 464–479. doi:10.1038/ajg.2018.14. PMID 29485131. S2CID 3584079.
70. Scott-Conner, Carol (2009). *Scott-Conner & Dawson: Essential Operative Techniques and Anatomy*. Lippincott Williams and Wilkins. p. 455. ISBN 978-1-4511-5172-5.
71. Rosso E, Alexakis N, Ghaneh P, Lombard M, Smart HL, Evans J, et al. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment. *Dig Surg*. 2003;20:397–406. [PubMed] [Google Scholar]
72. 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.
73. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 2007 Feb;356(7):676–84.
74. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1698-703. PubMed ID: 18519429
75. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1974 Jul;139(1):69-81. PMID: 4834279.

76. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29. PMID: 3928249.

Životopis

Rođen sam 1.6.1996. godine u Dubrovniku. Pohađao sam Osnovnu školu Lapad u Dubrovniku. Potom sam upisao Klasičnu gimnaziju Ruđera Boškovića s pravom javnosti u Dubrovniku. Nakon završetka srednje škole položio sam prijemni ispit i 2015.godine upisao studij Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Od akademske godine 2019./2020. sam član Sekcije za kardiologiju. Aktivno se služim engleskim jezikom, a u osnovnoj i srednjoj školi sam učio i njemački jezik.