

Novi prognostički parametri u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitisa

Naumovski-Mihalić, Slavica

Doctoral thesis / Disertacija

2011

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:063263>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Slavica Naumovski-Mihalić

**Novi prognostički parametri u ranom
prepoznavanju teških oblika akutnog
pankreatitisa**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena na Klinici za unutarnje bolesti KB Merkur, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Branko Papa

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru, poštovanom prof.dr.sc. Branku Papi na korisnim savjetima, razumijevanju i pomoći koju mi je pružio pri izradi ovog rada.

Dragoj prijateljici i poštovanoj kolegici prof.dr.sc. Miroslavi Katičić zahvaljujem na podršci, konstruktivnim prijedlozima i materijalnoj potpori pruženoj tijekom izrade ovog rada.

Hvala svim suradnicima i djelatnicima Kliničke Jedinice za intenzivnu medicinu. Raditi s tako vrsnim ljudima i u tako dobroj okolini doista je veliko zadovoljstvo.

Zahvaljujem i kolegama gastroenterolozima, koje poštujem i cijenim.

Zahvaljujem i svima onima koji su mi na bilo koji drugi način pomogli u izradi ovog rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji, naročito suprugu Branimiru – mojoj najvećoj podršci te sinu Borutu i kćeri Iskri na ljubavi i potpori, na odricanju i trpljenju kao i danima koje smo trebali dijeliti, a nismo ih dijelili. Njihova bezgranična ljubav daje mi snagu kojom mogu pokrenuti svijet. Njima posvećujem ovaj rad.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. POVJESNE ČINJENICE	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	4
1.3. ETIOLOGIJA BOLESTI.....	5
1.3.1. ŽUČNI KAMENCI.....	6
1.3.2. ALKOHOL.....	7
1.3.3. IDIOPATSKI ČIMBENICI.....	8
1.3.4. DRUGI ETIOLOŠKI ČIMBENICI UDRUŽENI S AKUTNIM PANKREATITISOM	8
1.3.4.1. Hereditarni pankreatitis.....	8
1.3.4.2. Trudnoća	9
1.3.4.3. Jatrogeni uzročnici	9
1.3.4.4. Trauma	9
1.3.4.5. Hiperlipidemija	9
1.3.4.6. Hiperkalcemija.....	10
1.3.4.7. Infekcije	10
1.3.4.8. Lijekovi.....	10
1.3.4.9. HIV infekcija	11
1.4. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA AP.....	12
1.4.1. I Faza –Inicijalno oštećenje stanice.....	13
1.4.2. II Faza – lokalna upala	13
1.4.3. III Faza- sistemska upala.....	14
1.4.4. IV Faza- infekcija pankreasne nekroze	14
1.5. DEFINICIJA.....	15
1.6. KLASIFIKACIJE BOLESTI.....	15
1.7. KLINIČKA SLIKA	17
1.8. DIJAGNOZA AKUTNOG PANKREATITISA	18
1.8.1. Laboratorijski testovi.....	19
1.8.2. Morfološke metode dijagnostike.....	20
1.9. PROCJENA TEŽINE BOLESTI POMOĆU PROGNOŠTIČKIH PARAMETARA	21
1.9.1. Klinički parametri procjene težine bolesti	21

1.9.2.	Pojedinačni prognostički parametri.....	22
1.9.3.	Skupni prognostički parametri	22
1.9.3.1.	Ransonovi parametri	23
1.9.3.2.	Glasgow/Imrie prognostički parametri	24
1.9.3.3.	APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) sustav bodova.....	24
1.9.3.4.	BISAP parametri.....	25
1.9.3.5.	Atlanta parametri.....	25
1.9.3.6.	Balthazar bodovni sustav	25
1.10.	LIJEČENJE PANKREATITISA	27
1.10.1.	Konzervativna terapija	28
1.10.1.1.	Bazična terapija	28
1.10.1.2.	Liječenje komplikacija	28
1.10.1.3.	Liječenje boli.....	29
1.10.1.4.	Prehrana.....	30
1.10.1.4.	Bilijarni pankreatitis.....	30
1.10.1.5.	Antibiotici.....	31
1.10.1.6.	Ostale terapije.....	31
1.10.1.7.	Kirurška terapija.....	32
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	34
3.	BOLESNICI I POSTUPCI.....	36
3.1.	BOLESNICI	37
3.1.1.	DOB I SPOL	38
3.1.2.	BMI	39
3.1.3.	ETIOLOGIJA AP.....	39
3.1.4.	RANSONOVI PROGNOŠTIČKI PARAMETRI.....	40
3.1.5.	APACHE II SUSTAV BODOVA.....	42
3.1.6.	ISHOD BOLESTI	43
3.2.	POSTUPCI	44
3.2.1.	Biokemijski parametri	44
3.2.2.	Ostale pretrage.....	45
3.2.3.	LIJEČENJE AP	46
3.3.	OBRADA I ANALIZA PODATAKA	48

3.3.1.	STATISTIČKE METODE.....	48
4.	REZULTATI.....	50
4.	REZULTATI RADA.....	51
4.1.	DESKRIPCija.....	51
4.1.1.	DESKRIPCija NUMERIČKIH VARIJABLI, SVI ISPITANICI.....	51
4.1.2.	DISTRIBUCIJA NOMINALNIH I ORDINALNIH VARIJABLI.....	53
4.1.3.	SVI ISPITANICI - BIOKEMIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU.....	57
4.1.4.	SVI ISPITANICI, BIOKEMIJSKI PARAMETRI NAKON 48 H.....	58
4.1.5.	SKUPINE BOLESNIKA PREMA TEŽINI KLINIČKE SLIKE.....	59
4.1.5.1.	Laka klinička slika, opći numerički podaci.....	59
4.1.5.2.	Laka klinička slika, biokemijski parametri pri prijemu.....	60
4.1.5.3.	Laka klinička slika, biokemijski parametri 48h po prijemu.....	61
4.1.5.4.	Teška klinička slika, opći numerički podaci.....	62
4.1.5.5.	Teška klinička slika, biokemijski parametri pri prijemu.....	64
4.1.5.6.	Teška klinička slika.....	66
4.2.	ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU SKUPINA KONTINUIRANIH I ORDINALNIH VARIJABLI.....	67
4.2.1.	Usporedba općih nezavisnih varijabli.....	67
4.2.2.	Usporedba biokemijskih parametara pri prijemu.....	68
4.2.3.	Usporedba biokemijskih parametara 48h po prijemu.....	69
4.3.0.	Usporedbe kategorijskih podataka.....	70
4.4.0.	Zavisni uzorci.....	77
4.4.1.	Usporedba općih zavisnih varijabli.....	77
4.4.2.	Usporedba biokemijskih parametara u dva vremena 0/48.....	78
4.5.0.	Logistička regresija.....	80
4.5.1.	BIOKEMIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU TE 48 SATI PO PRIJEMU.....	82
4.6.	„INTENZIVNI SKOR“ za rano prepoznavanje teških oblika akutnog pankreatitisa.....	84
5.	RASPRAVA.....	88
6.	ZAKLJUČCI.....	99
7.	SAŽETAK.....	102
8.	SUMMARY.....	105
9.	LITERATURA.....	108
10.	ŽIVOTOPIS.....	121

1. UVOD

1.1. POVJESNE ČINJENICE

Gušterača je serozna alveolarna žlijezda s egzokrinom i endokrinom funkcijom. Upalne bolesti pankreasa, a posebice akutni pankreatitis (u daljnjem tekstu AP) u središtu su istraživanja još od davnih vremena.

Gušterača je tijekom povijesti bila iznimno proučavana i izložena velikoj znatiželji i kritičnosti anatora i znanstvenih kritičara. Tako je u Talmudu, u vremenu od 200 g.p.n.e i 200 g.n.e gušterača opisivana kao „prst jetre“ (1). Prvi opis gušterače pripisan je grčkom anatoru i kirurgu Herophylusu od Kalcidonije, rođenom 336 g.p.n.e (2). Četiri stotina godina kasnije, Ruphos, također grčki anator i kirurg, dao je ime pankreas, prema grčkoj riječi pan- sve i kreas –tijelo (3). Najraniji prikazi bolesnika umrlih od gnojne upale ili tumora gušterače, potječe od S. Albertija iz 1578 godine, J.Schenka iz 1600 godine te N. Tulpe iz 1641 godine (4). Inače, detaljnija studija gušterače započela je 1642 godine, kada je njemački emigrant Johan Georg Wirsung, u Padovi, otkrio gušteračin kanal, iako nikada nije otkrio njegovu funkciju (5). Kasnije je taj kanal u njegovu čast prozvan Wirsungov kanal. Giovanni Battista Morgagni, nazvan ocem moderne patološke anatomije, dao je 1761 godine prvi opis pseudociste pankreasa (6).

Prvo kirurško liječenje pseudociste gušterače s punkcijom, učinio je Le Dentu 1862 godine, a Lucke i Klebs učinili su 1866 vanjsku drenažu pseudociste pankreasa, no oba su slučaja završila fatalno (7). U svom radu iz 1869 godine, Paul Langerhans je radeći u bečkom Institutu za patologiju, prvi opisao otočiće gušterače koji su kasnije po njemu prozvani Langerhansovi otočići- endokrini sustav gušterače. Njegov opis bio je prvi dobar opis histologije gušterače (8). U 19 stoljeću otkriveni su i gušteračni enzimi amilaza, lipaza i tripsin kao i njihova učinkovitost u razgradnji masti, proteina i škroba u manje molekule.

Za ovo otkriće zaslužni su brojni znanstvenici između kojih su i Johann Nepomuk Eberle iz Bavorske, Claude Bernard iz Pariza te brojni drugi (9). Prvi detaljniji opis AP dao je patolog Reginald Huber Fitz koji je 1889 godine prvi opisao promjene u bolesnika s AP. U radu objavljenom 1889 godine, detaljno je opisao kliničke karakteristike 53 bolesnika oboljelih od AP. On je vjerovao da je bolest bila komplikacija gastroduodenitisa nastalog upalom bilijarnog stabla, razlikujući pritom krvarenje u pankreas, gnojne i gangrenozne forme bolesti. Smatrao je da je rana kirurška intervencija u oboljelih s AP izrazito opasna (10). Chiari je 1896 godine otkrio da se kod upalne bolesti gušterače radi o gušteračnoj autodigestiji te da je to ključni faktor u patogenezi AP (11). Kasnije je Opie 1901 godine prvi opisao udruženost kolelitijaze i AP. On je također postavio hipotezu o „opstrukciji zajedničkog kanala“ koja bi omogućila refluks žuči iz bilijarnog stabla u gušteračin vod te time izazvala aktivaciju enzima odnosno pankreatitis

(12). Ova hipoteza bila je prihvaćana gotovo stoljeće ali Lerch i suradnici odbacili su je kasnije kao neosnovanu (13). Godine 1908, Julius Wolgemuth prvi je opisao metodu za mjerenje amilaze “dijastaze“ u serumu i to otkriće je pružilo mogućnost dijagnostike AP prije laparatomije i obdukcije (14). 1917 godine utvrđeno je da je alkohol važan patogeni faktor u nastajanju AP (15) a 1929 godine prepoznata je udruženost hiperamilazemije i AP (16). Prvo izvješće o hereditarnom pankreatitisu potječe od Comfорта i Steinbergera iz 1921 godine (17). Tijekom tridesetih i četrdesetih godina prošlog stoljeća, prevladavali su trendovi konzervativnog liječenja komplikacija AP, dok se je Pollack 1959 zalagao za kiruršku drenažu kod svih teških oblika AP. Njegova je preporuka bila prihvaćena ali je uslijed tih zahvata zabilježen vrlo visoki mortalitet >60% (18).

Šezdesetih i sedamdesetih godina prošlog stoljeća bio je ponovno izrazito popularan kirurški pristup liječenja nekrotizirajućeg pankreatitisa. Do ranih osamdesetih godina, otvorena kirurgija s unutarnjom drenažom, predstavljala je glavni princip zbrinjavanja pseudociste gušterače.

U povijesti radiologije, gušterača je bila skriveni organ i mogla se je vidjeti samo indirektno, prilikom pretraživanja gornjeg probavnog trakta pomoću barija. Ehosonografija (UZV) bila je prva morfološka pretraga, koja je direktno mogla vizualizirati pankreas (19), pankreasne ciste, pseudociste i apscese. Otkriće UZV, prekinulo je kirurško zbrinjavanje pseudociste pankreasa i omogućilo perkutanu punkciju pankreasa kojom se može vršiti aspiracijska drenaža pseudociste. Navedeni pristup je u odnosu na kirurški zahvat, pridonio boljoj kvaliteti liječenja bolesnika s AP kao i njihovom povećanom preživljavanju. Otkriće kompjuterizirane tomografije (CT) početkom osamdesetih, omogućilo je bolju vizualizaciju pseudociste pankreasa. Osim toga, ova nadasve izuzetno važna slikovna metoda pretraživanja pankreasa, omogućila je dijagnostiku nekroze pankreasa i njezino širenje u okolne organe, a što korelira s preživljavanjem bolesnika (20). Stoga je ova metoda omogućila pravovremeno prepoznavanje teških oblika AP u bolesnika te ovisno o tome daljnji terapijski postupak.

Čak iako je povijest istraživanja AP i njegovih komplikacija vrlo duga i uspješna, ostaju još mnoga otvorena pitanja koja čekaju daljnje odgovore. Obzirom da AP može biti bolest s komplikacijama i letalnim ishodom, veoma je važno na vrijeme procijeniti težinu kliničke slike. Teško je naime, na samom početku odrediti težinu upale pankreasa, pa tako i način liječenja. Jedno od najvažnijih pitanja u svezi AP je, kako pravovremeno uočiti parametre koji će omogućiti rano prepoznavanje teških oblika AP te temeljem toga indicirati prijem bolesnika u Jedinicu intenzivnog liječenja (u daljem tekstu JIL), na daljnju obradu i intenzivno liječenje.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

AP rastući je problem u Evropi i Americi. Incidencija AP različita je u pojedinim zemljama i ovisna je o etiološkim čimbenicima. Kreće se od 5,4 do 73,4 oboljelih na 100 000 stanovnika, s niskom incidencijom u Engleskoj i Nizozemskoj, srednjom u Njemačkoj i Škotskoj a izrazito visokom u Americi i Finskoj. Tako je u Engleskoj incidencija 10/100 000 (21), u Njemačkoj 15/100 000 (22), dok je u Americi oko 40-80 na 100 000 stanovnika (23). U zemljama gdje se intenzivno konzumira alkohol i to naročito vikendom, kao što je to slučaj u Finskoj, incidencija AP je visoka i iznosi 47-102/100 000 (24,25). Spol je važan čimbenik koji je usko povezan s rizikom pojave AP: incidencija alkoholnog pankreatitisa je viša kod muškaraca, dok je incidencija bilijarnih pankreatitisa viša kod žena.

Zadnjih godina, čini se da je porasla incidencija AP u zapadnim razvijenim zemljama, dijelom radi porasta kolelitijaze i alkoholizma a dijelom i zbog bolje dijagnostike (CT, endoskopski UZV i dr). Također je u velikom broju razvijenih zemalja porastao broj hospitalizacija radi AP. Tako je iz američke Nacionalne baze bolničkih podataka, iz razdoblja od 1997-2003, a kojima je obuhvaćeno 1476498 hospitalizacija s otpusnom dijagnozom AP, vidljivo, da je broj hospitalizacija radi AP porastao za 30%.(26).

Preko 85% bolesnika ima intersticijski pankreatitis, 15% bolesnika (4-47%) ima nekrotizirajući pankreatitis (27,28,29), a oko 33% bolesnika (16-47%) ima infekciju nekroze gušterače (30,31).

Oko 10% bolesnika s intersticijskim pankreatitisom ima prolazno zakazivanje organa ali s vrlo niskim mortalitetom. Srednja prevalencija organskog zakazivanja u AP je 54% (raspon 29-78%) (32,33). Prevalencija organskog zakazivanja je ista ili nešto veća u inficiranoj nekrozi (34-89%), nego li u sterilnoj (45-73%) (34).

Usprkos povećane incidencije AP, zadnjih je godina došlo do sniženja stope mortaliteta zbog poboljšanja dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Tako neke studije pokazuju pad mortaliteta u zadnje dvije dekade između 2% i 11,4% (35,36,37).

Opći mortalitet u svih bolesnika hospitaliziranih radi akutnog pankreatitisa je oko 5% (38).

- 3% u intersticijskom pankreatitisu
- 17% u nekrotizirajućem pankreatitisu
- 30% u inficirajućoj nekrozi
- 12 % u sterilnoj nekrozi

Mortalitet u bolesnika bez organskog zakazivanja je 0% (39), sa zakazivanjem jednog organa 3% (0-8%) (40), a kod višeorganskog zakazivanja je 47% (28-69%) (41). Dok u starim

literaturnim podacima nalazimo podatke da je u 80% bolesnika smrt nastupila nakon nekoliko tjedana od početka bolesti kao rezultat gušteračne nekroze, novije studije upućuju na potrebu razlikovanja smrti u ranoj fazi bolesti (1-2 tjedna) nasuprot kasnoj smrti, u razdoblju nakon dva tjedna od početka bolesti (42,43). Smrt unutar dva tjedna od početka bolesti posljedica je organskog zakazivanja (44), a kasnija smrt uzrokovana je inficiranom nekrozom ili komplikacijama sterilne nekroze gušterače (45).

1.3. ETIOLOGIJA BOLESTI

Postoji niz etioloških čimbenika AP i u 75-85% slučajeva bolesti lako ih je identificirati. Etiološki čimbenici podijeljeni su u grupe (46):

- A. Opstruktivni** - Koledokolitijaza/mikrolitijaza, neoplazme (ampularne ili neoplazme gušterače), kongenitalne anomalije (pankreas divisum, pancreas anulare), crvi (askarijaza) ili opstrukcija papile Vateri stranim tijelima i disfunkcija Oddijevog sfinktera.
- B. Toksični** – kronični alkoholizam, ubod škorpiona, organofosfati i lijekovi
- C. Metabolički** – hipertrigliceridemija (tipovi I, IV i V), hiperkalcemija (primarna ili sekundarna), primarni hiperparatireoidizam, uremija i dijabetička koma.
- D. Traumatski** - *akcidentalni*- tupa ozljeda abdomena i *jatrogeni* (poslije ERCP, postoperativno, endoskopska sfinkterotomija i dr)
- E. Genski/hereditarni** – mutacija gena za tripsinogen, CFTR-mutacija, SPINK-mutacija
- F. Infektivni**
 - **Paraziti** : askarijaza, Toxoplazma
 - **Virusi**: hepatitis A, B i C, Cocksackie virus B, eho-virusi, adenovirusi, citomegalo i Epstein – Barr, herpes zoster, herpes simplex, morbili, mumps
 - **Bakterije** : Mycoplasma pneumonie, salmonela, leptospire, Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium avium complex, Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, H1N1
 - **Gljive** : Aspergillus
- G. Vaskularni** – ishemija, hipoperfuzija, embolija, vaskulitisi, sistemski lupus eritematodes, periarteritis nodosa, maligna hipertenzija

H. Tropski

I. Idiopatski

J. Ostali – penetrirajući peptički ulkus, Crohnova bolest, trudnoća, transplantacija bubrega i gušterače, nutritivni faktori (gladovanje, dijeta bez bjelančevina)

Od svih navedenih čimbenika, najčešći su:

- bilijarni pankreatitis (38%)
- alkoholni pankreatitis (36%)
- idiopatski pankreatitis (10%)

dok svi drugi čimbenici čine manje od 10% svih oboljelih od AP (47).

Postotak učestalosti određenih etioloških čimbenika ovisi o puno faktora. To su:

- iskustvo i dijagnostičke mogućnosti bolničkih ustanova da prepoznaju bolest
- geografska lokacija
- populacija bolesnika
- vrijeme trajanja studija u kojima je nešto razmatrano

Žučni kamenci su najčešći razlog AP u Velikoj Britaniji, Aziji, Grčkoj, Italiji i Norveškoj (48), dok alkoholni pankreatitis dominira u USA, Finskoj, Švedskoj, Mađarskoj i Meksiku (49). U Francuskoj, Njemačkoj i Koreji, alkoholni pankreatitis je neznatno češći od bilijarnog pankreatitisa (50) dok je u Japanu gotovo jednak postotak bilijarnih i alkoholnih pankreatitisa (51). U Republici Hrvatskoj najčešći etiološki čimbenici za nastanak AP su alkohol i žučni kamenci. Čini se da su oba čimbenika podjednako zastupljena, s time da je kod žena češći bilijarni a kod muškaraca alkoholni pankreatitis (52,53).

Vrlo je važno na vrijeme utvrditi etiološki čimbenik nastanka AP, kako bi se pravovremeno primjenile mjere intenzivnog liječenja. Naime, neki uzroci pankreatitisa udruženi su s visokom stopom mortaliteta, dijelom zbog velikog komorbiditeta a dijelom i zbog zakašnjelih specifičnih terapijskih intervencija.

Najčešći etiološki čimbenici, odgovorni za nastanak AP su :

1.3.1. ŽUČNI KAMENCI

Opie je 1901. godine prvi opisao udruženost žučnih kamenaca i AP. Kamenci žučnog stabla su jedan od najčešćih opstruktivnih uzroka (38%) AP, a udruženi su najčešće sa ženskim spolom. 40% svih bilijarnih pankreatitisa javlja se kod žena u dobi od 50-60 godina starosti (54).

Zanimljivo je, da je bilijarni pankreatitis obrnuto proporcionalan veličini žučnog kamenca, te je tako studijama utvrđeno da je bilijarni pankreatitis učestaliji kod mikrolitijaze s kamencima manjim od 3 mm, nego kod kamenaca većih od 2 cm. Diehl i suradnici pokazali su da je bilijarni pankreatitis udružen s veličinom kamenca promjera manjim od 5 mm (55).

Bilijarni pankreatitis je najčešće uzrokovan prolaskom malog kamenca, manjeg od 5mm, kroz duktus cystikus i njegovim privremenim smještajem u Odijev sfinkter. Često se može raditi i o opstrukciji pankreatičnog kanala. Većinu malih kamenaca nije moguće morfološki detektirati pa se često takvi pankreatitisi smatraju idiopatskim jer se ne može utvrditi uzrok. Alanin aminotransferaza (ALT) predstavlja pozitivnu prediktivnu varijablu za dijagnozu akutnog bilijarnog pankreatitisa i u 95% slučajeva povišena je više od 150 IU/, no važno je napomenuti da oko 15-20% bolesnika s AP ima uredne jetrene testove (56).

1.3.2. ALKOHOL

Alkohol spada u grupu etioloških toksičnih čimbenika AP i drugi je najvažniji etiološki čimbenik (38%) AP, a češće se javlja kod muškaraca u četvrtom i petom desetljeću života. Zadnjih godina, u većini razvijenih zemalja izrazito je porasla konzumacija alkohola. Definirati alkohol kao uzrok pankreatitisa nije bilo jednostavno.

S tim u svezi postojala su različita mišljenja sve do 2006 godine kada je prihvaćen konsenzus International Pancreatic Club Meeting o tri kategorije alkoholnog pankreatitisa (57):

- Prvu kategoriju čine bolesnici koji niz godina piju velike količine alkohola
- Drugu kategoriju čine bolesnici koji redovitu piju ali umjereno
- Treću kategoriju čine bolesnici koji povremeno konzumiraju zanemarive količine alkohola.

Samo 5% alkoholičara oboli od AP dok se na obdukciji u 75% alkoholičara nađe teški kronični pankreatitis.

Mehanizam nastanka alkoholnog pankreatitisa nije sasvim jasan.

Vodeće studije govore o direktnom toksičnom učinku alkohola na acinarne stanice i stimulaciju egzokrine sekrecije pankreasa udružene s kontrakcijom Odijevog sfinktera (58). U novije vrijeme patogeneza alkoholnog pankreatitisa objašnjava se kombinacijom vanjskih i genetskih čimbenika. Pušenje se smatra nezavisnim čimbenikom u razvoju alkoholnog pankreatitisa i dokazano je da povisuje njegovu incidenciju, a što nije dokazano kod biljarnog pankreatitisa.

Mehanizam ovog utjecaja još je uvijek nejasan, iako se smatra da pušenje u kombinaciji s alkoholom povećava formacije slobodnih radikala i time doprinosi ishemiji gušterače (59).

1.3.3. IDIOPATSKI ČIMBENICI

Uz žučne kamence i alkohol, treću veću grupu etioloških čimbenika za razvoj AP čine idiopatski čimbenici. Akutni idiopatski pankreatitis definiran je kao pankreatitis kod kojega unatoč opsežne dijagnostičke obrade nije nađen uzrok.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, dijagnoza akutnog idiopatskog pankreatitisa trebala bi se svesti na minimum, utvrđivanjem etioloških čimbenika temeljenih na kliničkim simptomima i dostupnim nalazima.

Tako su otkrićem endoskopskog ultrazvuka, brojni sporni etiološki čimbenici koji su se ranije vodili kao idiopatski, sada dijagnosticirani kao bilijarna mikrolitijaza, disfunkcija Odijevo sfinktera i pankreas divisum (60,61). Obzirom na to, unatrag nekoliko godina bitno se je smanjio postotak idiopatskih pankreatitisa.

1.3.4. DRUGI ETIOLOŠKI ČIMBENICI UDRUŽENI S AKUTNIM PANKREATITISOM

1.3.4.1. Hereditarni pankreatitis

Hereditarni pankreatitis (Comfort 1952) rijetka je bolest, karakterizirana akutnim rekurentnim pankreatitisom koji prelazi u kronični pankreatitis. Dijagnoza se postavlja na temelju ponovljenih ataka boli u epigastriju te pozitivnom obiteljskom anamnezom za bolest pankreasa. Općenito uzevši, ataka hereditarnog pankreatitisa je obično blaga. Izuzetno se rijetko kod žena može javiti teški pankreatitis za vrijeme menstruacije i trudnoće (62). Bolest se nasljeđuje autosomno dominantno. Radi se o mutaciji gena za kationski tripsinogen a to su R122H i N291.

Bolest traje nekoliko dekada te s godinama starosti raste rizik za nastanak karcinoma gušterače i u dobi od 50-70 godina taj je rizik 40% . Postotak rizika raste i do 75% , ukoliko je gensko nasljeđivanje po očevoj strani (63).

1.3.4.2. Trudnoća

U trudnoći se rijetko javlja pankreatitis. Ponekad se javlja u trudnica s kolelitijazom a u većini slučajeva se radi o idiopatskom pankreatitisu (64).

1.3.4.3. Jatrogeni uzročnici

Kod pacijenata podvrgnutih ERCP, pankreatobilijarnoj kirurgiji i kardiopulmonalnim prenosnicama, može doći do razvoja AP. Najčešće se javlja nakon ERCP. Rizik nastanka AP kod dijagnostičkog ERCP je oko 3% , a oko 5% kod terapijskog ERCP (u granicama od 2%-7%), ovisno o kriterijima za definiciju pankreatitisa, tipu procedure i iskustvu endoskopičara.

Obično se radi o blagom pankreatitisu koji se vrlo uspješno tretira (65). 1-3% bolesnika podvrgnutih ERCP može razviti teške AP s fatalnim ishodom (66). Asimptomatska hiperamilazemija javlja se u 35-70% bolesnika koji su podvrgnuti ERCP, a 3,3% bolesnika ima klinički pankreatitis (67). Dijagnoza pankreatitisa uvjetovanog ERCP-om utvrđuje se samo ako uz hiperamilazemiju postoje i bolovi u epigastriju, praćeni mučninom i povraćanjem. Zadnjih godina preporuča se davanje antibiotske terapije prije i nakon ERCP, kako bi se spriječile komplikacije.

1.3.4.4. Trauma

Tupa ili penetrirajuća trauma trbuha može dovesti do elevacije amilaze i lipaze u 17% slučajeva a u 5 % slučajeva može doći do razvoja teškog oblika AP (68).

1.3.4.5. Hiperlipidemija

Značajan porast triglicerida u serumu u koncentraciji većoj od 11 mmol/L može uzrokovati hiperlipidemični pankreatitis koji čini 4% od sveukupnog broja AP i to nije u korelaciji s hiperkolesterolemijom (69).

Sekundarnu hiperlipidemiju može uzrokovati abuzus alkohola, trudnoća, terapija s estrogenima i šećerna bolest a svaki od navedenih čimbenika može i sam biti uzrok AP. Genetski polimorfizmi lipoproteinske lipaze i CII defekti apolipoproteina koji uzrokuju hiperlipidemiju, mogu također biti uzročnici AP (70). Često se i kod bolesnika s AP i prethodno urednom razinom triglicerida u serumu može javiti i do 50% viša razina triglicerida u serumu. U bolesnika s ranije verificiranom povišenom koncentracijom triglicerida, koncentracija

triglicerida može se smanjiti u roku od 48 sati za više od 50% kroz terapijske primjene nekaloričnih infuzija (71).

1.3.4.6. Hiperkalcemija

Hiperkalcemija i primarni hiperparatireoidizam mogu dovesti do AP (72). Poznato je više mehanizama za nastanak hiperkalcemičnog pankreatitisa. Jedan od tih je i odlaganje kalcija u pankreasnom vodu te kalcijem uvjetovana aktivacija tripsinogena unutar pankreasnog parenhima (73). Hiperkalcemija koja uzrokuje manje od 1% svih AP, može se javiti kod uzimanja velikih doza D vitamina, familijarne hipokalcijurične hiperkalcemije, totalne parenteralne prehrane i dr.

1.3.4.7. Infekcije

Infekcije (već ranije nabrojene u ovom radu) odgovorne su za manje od 1% svih slučajeva AP i zapravo uvjetuju blage pankreatitise. Od virusa najčešći su uzročnici Cocksakie virusi, citomegalo virus i mumps koji može biti uzročnik teških hemoragičnih pankreatitisa (74). Od bakterija kao etioloških čimbenika AP, najčešće su salmonela, mycoplasma i leptospira. Ascaris uzrokuje AP najčešće opstrukcijom pankreasnog kanala. (75).

U novije vrijeme kao infektivni uzročnici akutnog pankreatitisa spominju se *Helicobacter pylori* (76,77) i virus H1N1 (subtip influence A) (78).

1.3.4.8. Lijekovi

Postoje brojni opisani slučajevi udruženosti AP i lijekova iako se lijekovima induciran AP javlja rijetko i to u 1,4 do 2% svih slučajeva AP (79). To su obično blage forme AP koje nastaju najčešće na bazi idiosinkrazijskih reakcija na lijekove. AP uzrokovan ne-idiosinkrazijskim reakcijama na lijekove može biti uzrokovan različitim mehanizmima (80):

- lijekom izazvan direktni toksični efekt (npr diuretici),
- lijekom izazvana alergijska reakcija - pankreasni angioedem (npr. ACE inhibitori)
- lijekovima izazvana hipelipidemija (betablokatori, tamoxifen i dr)
- reakcija na prekomjernu dozu lijeka (acetaminophen, erythromycin)

Vrste mehanizama nastanka pankreatitisa ovise o pojedinim grupama bolesnika, jer je poznato da su neke grupe bolesnike osjetljivije za nastanak AP uzrokovanim lijekovima a to su: djeca, starije osobe ili bolesnici s HIV-om koji su liječeni antiviralnim lijekovima (81). Vrlo je teško dijagnosticirati AP uzrokovan lijekovima. Precizna uloga lijeka kao uzroka AP, zatim vremensko trajanje između izloženosti lijeku i pojave bolesti kao i patogeni mehanizmi i

sinergizmi sa kofaktorima, nisu još istraženi. Najčešći lijekovi za koje se smatra da mogu biti udruženi s pojavom AP su : (82)

- diuretici: furosemid, thiazid
- antiupalni lijekovi: salicilati, sulindac
- imunosupresivi: azatioprin, L-asparaginaza
- terapija za AIDS: didanozin, pentamidin
- antimikrobni lijekovi: metronidazol, sulfonamidi, tetraciklini
- lijekovi za upalne bolesti crijeva: sulfasalazin, 5-ASA
- ostalo: tamoxifen, kalcij, estrogeni, propofol, losartan, lamivudin, deksametazon i drugi steroidi, antagonisti H₂ receptora, inhibitori protonske pumpe, nesteroidni antireumatici i antacidi, pravastatin, metil-dopa, citostatici, antikonvulzivi i dr.

Lijekovi udruženi s visokom incidencijom pojave AP su: azatioprin, 6-merkaptopurin i didanozin. Sigurna povezanost između lijekova i pojave AP postoji i kod sulfonamida, estrogena, diuretika, tetraciklina, citostatika (L-asparaginaza s visokim rizikom od 7%, zatim cisplatin, citozinarabinozid) i dr. (83). Vjerojatna povezanost lijekova i AP javlja se kod terapije kortikosteroidima, fenforminom ,dok je diskutabilna povezanost između ampicilina, histamina, ergotamina, meprobamata, paracetamola, nesteroidnih reumatika i dr. Interval između primjene lijeka i pojave AP ovisi o samom lijeku.

Tako napr. acetaminofen može uzrokovati pankreatitis iza samo jedne doze lijeka, azatioprin, 6-merkaptopurin, metronidazol, aminosalicilati i sulfonamidi mogu prouzročiti AP i do mjesec dana nakon izloženosti lijeku, dok pentamidin i didanozin mogu uzrokovati bolest tjednima i mjesecima nakon izloženosti lijeku, vjerojatno akumulacijom toksičnih metabolita (84,85) .

1.3.4.9. HIV infekcija

AP jedna je od najčešćih komplikacija sindroma stečene imunodeficijencije (4-22%) i rizik se pojačava progresijom bolesti (86). Rizik pojave AP u bolesnika s HIV-om je 35-800 puta veća nego li u populaciji bez navedene infekcije (87).

Iako se kod bolesnik s AIDS-om, AP može razviti iz više razloga, lijekovi su svakako glavni uzrok nastanka bolesti. Prije uvođenja antiretroviralne terapije, glavni mehanizam nastanka AP bio je toksično oštećenje pankreasa uvjetovano lijekovima protiv virusa, te imunosupresija izazvana samim virusom. Međutim, otkrićem inhibitora proteaze koje se diljem svijeta koriste u liječnju bolesnika s AIDS-om,takvi bolesnici imaju izrazito visoku incidenciju

hipertrigliceridemije izazvane lijekovima koju je izrazito teško liječiti (88). Bez obzira na dobro uspostavljenu udruženost između inhibitora proteaze i hiperlipidemije, nije došlo do značajnog porasta incidencije hiperlipidemičnih bolesnika u HIV oboljeloj populaciji.

1.4. PATOGENEZA I PATOFIZIOLOGIJA AP

AP je proces autodigestije uzrokovan preranom aktivacijom zimogena u aktivne proteolitičke enzime unutar pankreasa. Uzroci aktiviranja ovog procesa su i danas nejasni. (89). Još davne 1896 godine, Chiari je zaključio, da je glavni patogenetski proces upale pankreasa od samog početka pa do razvoja nekroze, zapravo autodigestija pankreasa vlastitim enzimima. Objašnjenje raznih formi AP počinje pitanjem gdje zapravo počinje pankreatitis?

Naime, nije točno jasno gdje zapravo počinje upala, da li na krvnim žilama, epitelu vodova, intersticiju ili acinusima te koju ulogu pri tom imaju odnosi tlakova u žučnom i pankreasnom sistemu vodova kao i u fiziološkom aparatu Oddijevog sfinktera. Smatra se da se tu radi o dva događaja.

Postoji više teorija o nastanku bilijarnog akutnog pankreatitisa.

- **Teorija zajedničkog kanala** – pretpostavlja da do impakcije kamenca dolazi na distalnom kraju zajedničkog biliopankreatičnog voda, čime je omogućen refluks žuči iz bilijarnog stabla u pankreasni duktalni sistem gdje bi žuč aktivirala digestivne enzime putem direktne ozljede acinusne stanice (90,91).
- **Teorija opstrukcije i sekrecije** – još je Opie opisao, da je okidač za početak AP oštećenje pankreasne sekrecije koja nastaje zbog okluzije pankreasnog voda (92). Kontinuirana sekrecija u opstruirani pankreatični vod dovodi do duktalne hipertenzije, rupture manjih vodova i izlaska pankreatičnog soka u parenhim žlijezde.
- **Teorija koja uključuju refluks iz lumena dvanaesnika u pankreatični vod** - smatra se da je retrogradni protok žuči u pankreasni kanal odgovoran za indukciju pankreasne upale (93).

Za početak razvoja AP potreban je okidač (prolazak kamenca bilijarnim sustavom, abuzus alkohola, izlaganje toksičnom lijeku ili neki drugi pokretač). Usprkos napornim istraživanjima,

znanje o patofiziologiji AP limitirano je i bazirano samo na eksperimentalnim modelima (94). Veliki problem predstavlja činjenica da nijedan od korištenih animalnih modela ne odgovara u potpunosti humanoj situaciji.

Važan čimbenik u nastanku AP je otežano otpuštanje digestivnih enzima iz acinusne stanice kao posljedica oksidativnog procesa (95). Uslijed toga, kompenzatorne fuzije lizosoma i zimogena, razvijaju degranulaciju mastocita, aktivaciju trombocita i jaki upalni odgovor. Temeljem navedenog, patofiziologija AP ima četiri faze.

1.4.1. I Faza –Inicijalno oštećenje stanice

Glavna uloga pankreasnih acinarnih stanica je sinteza i sekrecija inaktivnih digestivnih enzimatskih prekursora (tripsinogena, kimotripsinogena, proelastaze, prokarboksipeptidaze A i B te fosfolipaze A2) u duodenum, gdje enterokinaza započinje kaskadu za njihovu aktivaciju. U prvoj fazi nastanka pankreatitisa radi se o brojnim intracelularnim zbivanjima u acinusnim stanicama gušterače, te prijevremenoj aktivaciji tripsina unutra pankreasne stanice. U ovome sudjeluju razni mehanizmi kao što je prekid kalcijevog signala u stanici, cijepanje tripsinogena u tripsin pomoću lizosomalne hidrolaze katepsina B te smanjenje intracelularnog pankreasnog inhibitora tripsina (96). Aktivacijom tripsina dolazi do aktivacije ostalih proteolitičkih enzima i fosfolipaze. Aktivirani proteolitički enzimi razaraju bjelančevine tkiva pankreasa, elastaza oštećuje vezivo krvnih žila, a fosfolipaza oslobađa lizolecitin koji lizira stanične membrane (97,98).

Oslobođene lipaze razgrađuju trigliceride i oslobađaju masne kiseline. Temeljem toga, dolazi do mikrocelularnih promjena, kao što su vazokonstrikcija, kapilarna staza, smanjena saturacija kisikom i progresivna ishemija što uzrokuje povećanu vaskularnu propustljivost i razvoj edema gušterače.

1.4.2. II Faza – lokalna upala

U drugoj fazi razvoja AP, raspadni produkti samorazgradnje (autodigestije) privlače leukocite pa se razvija upalna reakcija. Naime, zbog oštećenja acinusnih stanica i oslobađanja enzima gušterače i slobodnih kisikovih radikala, dolazi do posljedične migracije leukocita u oštećeno tkivo kao rezultat složene kaskade u kojoj glavnu ulogu ima intracelularna adhezijska molekula CAM-1. Proteaze aktiviraju kalikrein, komplement, koagulacijske čimbenike i plazmin s odgovarajućim lokalnim i sustavnim učincima (edem, vazodilatacija, upalna reakcija, krvarenja).

Oštećeno tkivo gušterače aktivira makrofage i granulocite koji otpuštaju proinflamatorne citokine, metabolite arahidonske kiseline, proteolitičke i lipolitičke enzime te reaktivne metabolite kisika.

Ove tvari također djeluju na mikrocirkulaciju pankreasa i povećavaju propusnost žila, te dolazi do gubitka tekućine bogate bjelančevinama „u treći prostor“, s posljedičnom hipotenzijom i hipovolemijom. Proinflamatorni citokini nadalje induciraju trombozu i krvarenje te uzrokuju nekrozu tkiva gušterače. Kao odgovor na oštećenje stanice, oslobađaju se i brojni protuupalni citokini kao TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, te medijatori kao PAF (platelet activating factor), koji nisu povezani sa citokinskom kaskadom (99). Protuupalni medijatori IL-10, IL-1, receptor antagonist (IL-1 ra) i neutralna peptidaza (NEP) reduciraju veličinu upale.

1.4.3. III Faza- sistemska upala

U trećoj fazi dolazi do ulaska medijatora upale u sistemska cirkulaciju i razvoja sistemskog upalnog odgovora (SIRS). Zbog prelaska toksičnih tvari u sistemnu cirkulaciju preko retroperitonealnih limfnih i venoznih puteva te zbog hipovolemije, može doći do razvoja teške nekroze gušterače i višeorganskog zatajenja organa (kardiovaskularni kolaps, šok, ARDS, renalna insuficijencija).

1.4.4. IV Faza- infekcija pankreasne nekroze

Nisu jasni mehanizmi koji omogućuju da iz intersticijskog edematoznog pankreatitisa dođe do razvoja nekroze gušterače i koliko je vremena potrebno da nakon prve faze dođe do razvoja četvrte faze, tj do infekcije nekroze. Smatra se da 30-70% bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom ima infekciju nekroze.

Postoje četiri moguća puta infekcije:

- hematogeno širenje
- refluks iz duodenuma
- refluks iz inficiranog voda
- direktno transperitonealno širenje
- povećana crijevna propusnost

Točan mehanizam nije još potpuno jasan, iako se smatra da je povećana crijevna propusnost posljedica promjena u intramukoznom pH koji je povezan s intenzitetom upalnog procesa, kao i intestinalnom ishemijom.

Promjene crijevne propusnosti omogućuju bakterijsku translokaciju u ekstraintestinalni prostor, a što potvrđuje činjenica da su gram-negativne bakterije odgovorne za pankreatične i peripankreatične nekroze (100).

1.5. DEFINICIJA

AP je ozbiljna bolest, definirana kao akutni upalni proces gušterače koji može dovesti do oštećenja okolnih tkiva i drugih organskih sustava. Predstavlja skup dinamičnih, lokalnih i sistemskih patofizioloških promjena, nastalih iznenadnim prodorom litičkih pankreasnih enzima u žljezdani parenhim (101). Najčešće je popraćen jakim bolovima u gornjem dijelu trbuha. Ponekad u bolesnika s AP vodeći simptom može biti dijabetička koma, teška hipotermija, šok, respiratorna insuficijencija i krvarenje iz GIT-a. U većine oboljelih su višestruko povišene krvne koncentracije gušteračnih enzima, uključujući amilazu i lipazu. (102). AP može imati različiti tijek i prognozu, od lakšeg oblika do teške potencijalno fatalne bolesti. Razlikuju se blagi intersticijski pankreatitis ili teški pankreatitis s gušteračnom nekrozom i pridruženim višeorganskim zakazivanjem. Klinički tijek blagog oblika AP je u pravilu bez komplikacija i obično dolazi do “restitutio ad integrum“.

Endokrina funkcija vraća se u normalu ubrzo nakon akutne faze, dok se egzokrina funkcija sporije oporavlja i oporavak može potrajati i godinu dana (103). Teški oblici akutne upale gušterače s nekrozom, mogu razviti endokrine i egzokrine poremećaje različitog opsega i trajanja, a mogu i smrtno završiti (104). AP može biti jedinstveni događaj ili može recidivirati.

1.6. KLASIFIKACIJE BOLESTI

Dugi niz godina, nedostajala je adekvatna klasifikacija bolesti gušterače zbog nedostatka definicija različitih oblika bolesti. Prvi pokušaji učinjeni su tek početkom XIX stoljeća.

Prvi pokušaj klasifikacije bolesti, dao je Fitz 1889 godine. Zatim su uslijedile konferencije u Marseilles 1963, Cambridgu 1983, Rimu 1988 te vrlo važna u Atlanti 1992 godine. Sve navedene (105,106), uzele su u obzir morfološke karakteristike bolesti. Međutim,

dok je Fitz (107) vjerovao da su morfološke značajke teškog oblika bolesti bili krvarenje u gušteraču i diseminirana masna nekroza, morfološke značajke teškog oblika bolesti u izvornoj Atlanta klasifikaciji su gušteračna nekroza, pseudocista i apsces. Atlanta klasifikacija, kao najčešće korištena klasifikacija AP, definirala je dvije kategorije pankreatitisa: blagi i teški pankreatitis (108).

- **Blagi AP** karakterizira u cjelosti uvećana gušterača, a praćen je minimalnom disfunkcijom organa i brzim vraćanjem u histološku i funkcionalnu normalu .
- **Teški AP** obilježen je organskim zakazivanjem i/ili lokalnim komplikacijama a najčešće je manifestacija širenja gušteračne nekroze .
- **Gušteračna nekroza** definirana je kao difuzno ili lokalizirano područje nevijabilnog parenhima gušterače koje je pridruženo peripankreatičnoj masnoj nekrozi i može biti sterilna ili inficirana. U inficiranoj nekrozi, nekrotično tkivo može sadržavati bakterije ili gljive .
- **Akutna nakupina tekućine** definirana je kao nakupina tekućine kojoj nedostaje stijenka od granulacijskog ili vezivnog tkiva a smještena je blizu gušterače. Ova tekućina je bezbojna, sterilna i bogata enzimima. Najčešće se nalazi u omentalnoj burzi, a može se naći i u peritonejskoj šupljini dok katkada može imbibirati i retroperitonealni prostor. Ova nakupina tekućine može se naći i kod intersticijskog i kod nekrotičnog pankreatitisa, javlja se u ranoj fazi AP i brzo nestaje tijekom perioda oporavka .
- **Pankreasna pseudocista** je nakupina gušteračnog soka, obuhvaćena stijenkom granulacijskog ili vezivnog tkiva, a nastaje između trećeg i osmog tjedna od početka bolesti. Sadrži gušteračne enzime i sterilna je .

U razdoblju do prihvaćanja Atlanta klasifikacije, inficirana pseudocista bila je nazivana apscesom, međutim danas se **apsces** definira kao likvefakcija ili sekundarna infekcija manjih područja nekroze ili infekcija unutar gušteračne pseudociste (109). Šok, plućne i bubrežne komplikacije te krvarenje iz probavnog trakta znak su zakazivanja organa.(110). Zadnjih godina, zbog niza nedostataka, a u svjetlu novih dokaza, u tijeku je napor da se revidira izvorna Atlanta klasifikacija iz 1992 godine. Kategorizacija težine AP jedna je od ključnih elemenata klasifikacije. Glavni poticaj za reviziju je značajan napredak u razumijevanju patofiziologije AP, poglavito uloga sistemskih komplikacija (111,112).

Revizija Atlanta klasifikacije definira tri specifična oblika AP: intersticijski edematozni pankreatitis, nekrotizirajući pankreatitis s pankreasnom nekrozom i peripankreasnu nekrozu kao zasebni entitet. Također definira i četiri tipa kolekcija: akutnu peripankreatičnu kolekciju tekućine, pseudocistu, akutnu post- nekrotičnu kolekciju i ograničenu nekrozu gušterače (113).

1.7. KLINIČKA SLIKA

Dijagnoza AP u ranom stadiju nije jednostavna, obzirom da ne postoje specifični klinički znaci koji bi upućivali na ovu bolest. Bolesnici pate od mnoštva simptoma koji uključuju naglu bol u gornjem abdomenu, meteorizam, vrućicu, mučninu, povraćanje, ileus, žuticu i palpabilne rezistencije u truhu. Bol nastaje naglo, u gornjem abdomenu i pojasasto se širi straga u leđa i lijevo rame, dosegne maksimalni intenzitet unutar 10-30 minuta i može trajati od nekoliko sati do nekoliko dana. Bolovi su često praćeni povraćanjem i mučninom. Intenzitet i lokalizacija bolova kod AP povezani su s proširenošću patološkog procesa. Mehanizam ovih bolova objašnjava se iritacijom plexusa celijakusa zbog kompresije edematoznog i uvećanog pankreasa te utjecaja proteolitičkih enzima na nervne strukture. Bolest je često praćena abdominalnom distenzijom, paralitičkim ileusom i pleuralnim izljevom lijevo. Često se javlja smanjena peristaltika sve do paralitičkog ileusa. Mučnina i povraćanje mogu biti uzrokovani bolovima, reaktivnoj dilataciji želuca, retroperitonealnom širenju upale i dr. Niti jedan od ovih čestih simptoma ne korelira s težinom kliničke slike. Rijetki klinički znaci kao što su ekhimoze na bokovima (Grey Turnerov znak) ili periumbilikalno (Cullenov znak) koji se razvijaju u 1-3% bolesnika, a što je uvijek indikator teške retroperitonealne nekroze, za neke autore nisu pokazatelji težine bolesti (114), dok neki smatraju da je njihova pojava udružena s vrlo lošom prognozom te da je u tom slučaju mortalitet 35% (115,116). U slučaju teških nekrotičnih oblika AP javljaju se i opći simptomi popuštanja periferne cirkulacije.

Pankreatitis bez bolova, iako je rijedak- definiran je kao dobro prepoznat entitet. On se obično nalazi kod bolesnika na dijalizi, postoperativnim situacijama, posebno kod transplantacije bubrega, zatim kod Legionarske bolesti a pojedini se slučajevi mogu prezentirati kao subkutana masna nekroza (panikulitis) (117,118).

Vrućica je važan simptom u AP. U većine bolesnika povišena temperatura počinje početkom bolesti, može ići i do 39 C i traje nekoliko dana. Vrijeme pojave povišene temperature je vrlo važno u utvrđivanju njenog uzroka i značenja.

Vrućica u prvom tjednu AP nastaje zbog akutne upale i posredovana je s upalnim citokinima. Vrućica u drugom ili trećem tjednu od pojave bolesti obično nastaje zbog infekcije nekroze i mnogo je značajnija od one u prvom tjednu. Infekcija nekroze nosi visoki mortalitet i zahtijeva kiruršku intervenciju (119). Povišena temperatura može nastati i zbog akutnog kolangitisa u bolesnika sa žučnim kamencima a što uvijek zahtijeva bilijarnu dekompresiju. Zbog svega toga, vrlo je važno utvrditi vjerojatni uzrok vrućice jer to određuje daljnji postupak zbrinjavanja bolesnika. Klinička slika AP ovisi o tome da li se radi o blagom ili teškom AP.

Kod blagog oblika bolesti, bolovi se smiruju već nakon 3-4 dana, dok kod teških oblika dolazi do razvoja lokalnih i sistemskih komplikacija. Kod nekih bolesnika s teškim oblikom AP već se prvog dana hospitalizacije može razviti SIRS- kombinacija visoke temperature, tahikardije i tahipneje. Težina bolesti i intenzitet lokalnih i sistemskih komplikacija ovise o razvoju regionalne nekroze, raširenosti nekrotičnog procesa i bakterijske kontaminacije nekroze.

U lokalne komplikacije ubrajamo nakupljanje kolekcije tekućine, pseudocistu, nekrozu i apsces koji mogu dovesti do palpabilnih rezistencija u abdomenu, dok sistemske komplikacije uključuju: gastrointestinalno krvarenje, sepsu, zatajenje bubrega, srčano popuštanje, respiratornu insuficijenciju, razvoj akutnog respiratornog distress sindroma, refrakterne hipotenzije, intravaskularnu diseminiranu koagulopatiju i dr. Neki bolesnici mogu razviti lijevostranu portalnu hipertenziju zbog tromboze splenične vene i prezentiraju se sa splenomegalijom i varicealnim krvarenjem. Nekroza kolona transversuma u teškom pankreatitisu je letalna komplikacija i ima za posljedicu teški peritonitis (120). Teški AP s višestrukim organskim zakazivanjem završava smrću.

1.8. DIJAGNOZA AKUTNOG PANKREATITISA

Osnovni kriteriji u dijagnostici akutne upale gušterače godinama su bili bol u truhu i porast amilaza u serumu. Danas, pojava novih biokemijskih pretraga kao i slikovnih metoda predstavljaju izazov u dijagnostici, iako su još uvijek i klinička slika bolesti i određivanje amilaze u serumu značajni pokazatelji u prepoznavanju bolesnika s AP (121). Danas, u nedostatku specifične terapije AP, usmjeravaju se naperi na ranu identifikaciju pacijenata koji razvijaju tešku formu bolesti, u nadi da će ranija intervencija poboljšati prognozu.

1.8.1. Laboratorijski testovi

Određivanje pankreasnih enzima u serumu predstavlja „zlatni standard“ za dijagnozu AP. Uglavnom se u svakodnevnoj praksi najviše koriste amilaza u serumu i u urinu te lipaza (122,123). Serumna amilaza u vrijednostima trostruko većim od normalnih vrijednosti, uzima se u većini svjetskih centara kao primarni dijagnostički test. Gumaste i suradnici uzimaju ovaj „cut off“ za dijagnozu AP s osjetljivošću od 72%, i specifičnošću od 99% (124). Međutim, drugi autori smatraju da test amilaze ima osjetljivost 61-90%, a specifičnost od 95% (125). Kod hipertrigliceridemije visina lipida interferira s vrijednostima amilaze. Urinska amilaza je značajno visoka, nakon što se serumna amilaza normalizira u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, te može biti važan dodatak. Osjetljivost za urinsku amilazu je 62%, a specifičnost 97% (126,127). Funkcija lipaze je hidroliza triacilglicerolestera masnih kiselina dugih lanaca i glicerola. Sintetizira se u pankreasu i u slučaju upale izlazi iz stanice u krv. Serumna lipaza raste 4-8 sati od početka simptoma bolesti i normalizira se u roku 7-14 dana.

Ukoliko je razina lipaze 2,5 - 3x veća od normale, to je pokazatelj alkoholnog pankreatitisa (128). Osjetljivost lipaze je po nekim autorima 85-100% , pa bi prema tome ona bila korisnija od amilaze u dijagnostici AP.

Međutim, činjenica da je povišena i kod drugih ne-pankreasnih bolesti ,smanjuje joj važnost. Za razliku od amilaze, ne interferira s povišenim lipidima, ali može joj vrijednost biti umanjena upotrebom furosevida. Brojni drugi laboratorijski testovi kao što su određivanje: tripsina, kimotripsina, elastaze, fosfolipaze A2 i α 2 makroglobulina nisu se pokazali korisnijima od lipaze i amilaze. Stoga se niti ne koriste u rutinskoj kliničkoj praksi, tim više što je metodologija mjerenja složena i skupa i nije za svakodnevnu uporabu. Od ostalih laboratorijskih pretraga za dijagnozu pankreatitisa važno je i određivanje: sedimentacije, hemoglobina, hematokrita, broja leukocita i eritrocita, ureje, kreatinina, bilirubina, alkalne fosfataze, laktat dehidrogenaze, glutamil transpeptidaze, aspartat aminotransferaze, alanin transferaze, glukoze , kolesterola, lipidograma, ukupnih proteina, albumina, kalija, natrija, klorida, faktora koagulacije, acidobaznog statusa i dr.

Također je poželjno određivati serumske markere. Oni nisu korisni za dijagnozu AP ali u sklopu drugih pokazatelja mogu biti prediktori ishoda bolesnika . Tako se mogu određivati tumor nekrotizirajući faktor (TNF), citokini IL-1, IL-8 i C- reaktivni protein (CRP).

Najčešće se u dijagnostičke svrhe određuje koncentracija CRP-a u serumu a što je dostupno u gotovo svim laboratorijima. CRP je reaktant upalne faze i prvi put je opisan 1930

godine. Njegova produkcija i izlučivanje stimulirani su interleukinom 1 i 6 (129). Kako je CRP kasni marker predikcije ishoda bolesti, obzirom da se njegova vrijednost povisuje tek 24-48 sati nakon pojave bolesti, preporuča se određivanje ranih prediktivnih medijatora kao citokina (IL-6 i IL-8) koji se povisuju unutar 24 sata od pojave bolesti.

Osjetljivost i specifičnost CRP-a ovise o njegovoj koncentraciji; tako npr kod koncentracije od 100 mg/L njegova je osjetljivost 94,1%, a specifičnost 64,7 %, dok je kod koncentracije od 150 mg/L njegova osjetljivost 70,6%, a specifičnost 76,5% (130).

1.8.2. Morfološke metode dijagnostike

Morfološke metode pretraživanja gušterače su svojim dijagnostičkim mogućnostima praktično istisnule korištenje drugih radioloških metoda u problemima dijagnostike AP. Klasičnim radiološkim tehnikama može se dokazati ileus tankog crijeva u teškom pankreatitisu, a snimka pluća može pokazati eleviranu hemidijafragmu, pleuralni izljev, plućni infiltrat ili oboje a kao posljedicu AP. Abdominalni ultrazvuk (UZV), kompjuterizirana tomografija s kontrastom (CE-CT) i endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) koriste se primarno za utvrđivanje etiologije pankreasa, prvenstveno za detekciju žučnih kamenaca i bilijarnu opstrukciju, te dijagnostiku raširenosti bolesti (nekroze s ili bez udaljenog širenja). Magnetska rezonanca (MR), magnetska kolangiopankreatografija (MRCP) i endoskopski ultrazvuk (EUZV) su ograničeno indicirani u dijagnostici AP.

Do sada se je pokazalo da je UZV prva linija pretrage za utvrđivanje etiologije pankreatitisa i praćenje pacijenata s blagom formom AP, kao i za praćenje jasno definiranih komplikacija. UZV se obično radi 1 ili 2 dan po prijemu na Kliniku, a prati se veličina pankreasa, njegova ehogenost, te pankreasni i žučni vodovi (131). Uglavnom se ponavlja treći ili sedmi dan nakon prvog učinjenog. UZV je prvi i elementarni prognostički indikator za težinu AP. Ovom metodom mogu se prikazati i pankreasne ciste, pseudociste, apscesi a putem perkutane punkcije pankreasa može se vršiti aspiracijska drenaža pseudociste i apscesa pankreasa (132). UZV je neinvazivna metoda, ne izlaže bolesnika ioniziranom zračenju, brza je i lako reproducibilna.

Jedini nedostatak ove metode je činjenica da u 20% bolesnika katkada jaki meteorizam i adipozitet ometaju prikaz strukture pankreasa te mu je radi toga limitirana vrijednost. Ako postoji sumnja da se radi o teškom obliku pankreatitisa s nekrozama, tada koristimo CE-CT kao drugu liniju pretrage i ona predstavlja modalitet izbora za slikovni prikaz pankreasa. Ova se metoda treba koristiti u slučajevima nejasne dijagnoze te za sve slučajeve teških oblika AP.

Najbolje je ovu pretragu učiniti najmanje 48 sati po prijemu bolesnika. CT može diferencirati pankreatitis od drugih upalnih stanja u abdomenu a pomoću kontrasta može s velikom točnošću potvrditi gušteračnu nekrozu ili apsces gušterače (osjetljivost pretrage je 87-90%, a specifičnost 90-92%) te je to metoda izbora u utvrđivanju težine kliničke slike (133). MR nije u prednosti pred CT za utvrđivanje navedenih komplikacija, osim za prevenciju izloženosti zračenju, ili zbog alergije na jod. ERCP kod AP ima dijagnostičku i terapijsku vrijednost - kod teških oblika bilijarnog pankreatitisa pomoću ERCP reducira se mortalitet i morbiditet (134). MRCP primjenjuje se u slučajevima kada nije moguće učiniti ERCP ali nema intervencijske mogućnosti (135).

1.9. PROCJENA TEŽINE BOLESTI POMOĆU PROGNOŠTIČKIH PARAMETARA

Obzirom da AP može biti bolest s teškim komplikacijama i letalnim ishodom, veoma je važna rana procjena težine bolesti, jer o težini bolesti ovisi i način liječenja. Težina bolesti definirana je pojavom lokalnih komplikacija i oštećenjem udaljenih organa. Unatrag više dekada, stalni je pokušaj pronalaženja prognostičkih parametara koji bi vrlo rano omogućili predikciju ishoda AP. Tako su utvrđeni klinički, biokemijski (pojedinačni), skupni prognostički parametri te CT kriteriji.

1.9.1. Klinički parametri procjene težine bolesti

Opći klinički parametri

Neovisni klinički parametri koji povećavaju mortalitet su: dob >65 godina, debljina (BMI 25-30 kg/m²), plućni infiltrati, te pleuralne efuzije lijevo. Ovi parametri udruženi su s povećanim rizikom smrti i razvojem ranih komplikacija, ali nisu realni prognostički parametri i ne mogu se koristiti kao parametri težine bolesti.

Kardiovaskularni faktori –hipoksija, tahikardija

plućni faktori - dispneja, tahipneja, cijanoza, s pokazateljima PaO₂< 8 kPa, SaO₂ <90 %

renalni faktori - niska diureza

neurološki (konfuzija i agitirano stanje) prijeteći su pokazatelji organskog zatajenja

abdominalni znaci (periumbilikalna ili slabinska ekhimoza, napeti trbuh) znakovi su proširenosti retroperitonealnog upalnog procesa.

Većina navedenih kliničkih znakova su manifestacije lokalnog pogoršanja i sistemskog upalnog odgovora koji tipično nastaje unutar nekoliko dana i nosi visoku smrtnost. Brižno kliničko praćenje je nenadomjestivo u pravovremenoj primjeni preventivnih i terapijskih mjera.

1.9.2. Pojedinačni prognostički parametri

Neovisni pojedinačni parametri, kao što su povišene vrijednosti ureje i kreatinina, izrazito visoke vrijednosti laktat dehidrogenaze, leukociti iznad 13, sniženi kalcij i albumini, GUK iznad 11 mmol/l te povišen CRP iznad 120 mg/L (136), induciraju teški oblik bolesti.

Debljina (BMI 25-30 kg/m²) je važan prediktor pogoršanja bilijarnog i alkoholnog pankreatitisa (137). Hemokoncentracija je marker smanjenja efektivnog cirkulacijskog volumena u teškom pankreatitisu. Hematokrit viši od 44% kod prijema ili porast u prvih 24-48 sati je prediktor nekroze (138). Bolesnici koji nemaju hemokoncentraciju, imaju mali rizik od nastanka nekrotizirajućeg pankreatitisa. CRP kao reaktant upalne faze kasni je prognostički prediktor ishoda bolesti. Međutim ,za sada nijedan pojedinačni biokemijski indikator nije bolji od kliničke procjene.

1.9.3. Skupni prognostički parametri

Postoji nekoliko različitih skupnih prognostičkih parametara koji mogu prognozirati teški tijek AP. To su:

- Ransonovi parametri
- Modificirani Glasgow/Imrie parametri
- APACHE II bodovni sustav
- Bisap parametri
- Atlanta parametri
- Balthazar bodovni sustav

1.9.3.1. Ransonovi parametri

Ransonovi parametri su jedni od najranijih prognostičkih parametara za procjenu težine kliničke slike AP, a izradili su ih Ranson i suradnici 1974 godine (139). Zaključili su da se iz 11 kliničkih i laboratorijskih parametara (5 pri dolasku i 6 nakon 48 sati) unutar 48 satne opservacije može točnije odrediti prognoza AP.

Tablica 1.

Kod prijema:	Unutar 48 sati:
dob > 55 godina, porast ureje	Porast ureje > 0.9 mmol/l
L >16 mmol/l	serumski kalcij < 2 mmol/l
GUK>10 mmol/L	pad hematokrita >10 %
LDH >350 IU/L	pO₂ < 6 kPa
AST > 250 U/L	deficit baze > 4 mmol/l sekvestracija,
	sekvestracija tekućine > 6 L

Ozbiljnost upale < 3 parametra - blagi oblik AP
 >3 parametra- teški oblik AP (boravak u JIL-u)

Povećanjem broja Ransonovih parametara povećava se morbiditet i mortalitet. Bolesnici s 1 ili 2 pozitivna Ransonova parametra imaju stopu mortaliteta manju od 1%, s 3-4 pozitivna parametra imaju stopu mortaliteta od 15%, dok s 5 ili 6 pozitivna Ransonova parametra, imaju stopu mortaliteta od najmanje 40% (140).

Prema nekim autorima, osjetljivost Ransonovih parametara je 80%, a specifičnost 54% za predikciju teških oblika AP (141). Ovaj sustav bodovanja je kritiziran, jer je izračun broja bodova odgođen do 48 sati nakon pojave bolesti, nalazi se ne mogu ponavljati na dnevnoj bazi te se smatra da Ransonovi parametri stoga nemaju značaj predikcije teških oblika pankreatitisa (142).

1.9.3.2. Glasgow/Imrie prognostički parametri

Tablica 2.

Dob > 55 godina	pO₂ < 6kPa
GUK >10mmol	albumini < 32 gr/L
Ureja >16 mmol	LDH > 600 IU/L
Ca < 2mmol/l	AST/ALT > 200 IU/L

Ovi parametri potječu iz 1985 godine i originalni su imali 9 parametara, a modificirani 8. Ovi prognostički parametri komparabilni su sa Ransonovim parametrima ali za razliku od njih obuhvaćaju samo 8 faktora koji se mjere 48 sati nakon hospitalizacije, te su stoga lakši za primjenu. Ukoliko je pozitivno 0-2 parametra to je blagi pankreatitis, a ukoliko je pozitivno 3 ili više parametara, tada se radi o teškom AP. Osjetljivost ovih faktora je 94%, a specifičnost 28% (143).

1.9.3.3. APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) sustav bodova

Ovo je skup bodova koji je puno svestraniji za primjenu u praksi. On se bazira na izmjerenom indeksu 12 rutinskih kliničkih i biokemijskih varijabli, dobi i prethodnog zdravstvenog stanja i vrlo dobro korelira s rizikom smrti u AP.

- **Fiziološki parametri:** temperatura, srednji arterijski tlak, broj respiracija, Glasgow koma skor, pH arterijske krvi, kalij, natrij, leukociti
- **Godine starosti**
- **Kronični zdravstveni pokazatelji** (jetreni, respiratorni, kardiovaskularni, bubrežni, imunokompromitirani)

Uzorci se uzimaju odmah pri dolasku i kasnije se višekratno mogu kontrolirati. Smrtnost je manja od 4% kada je APACHE II sustav bodova manji od 8, a 11-18% kada je viši od 8. Vrijednost APACHE II sustava bodova nakon 48 sati pokazuje dobar klinički indikator za ishod bolesti. Više od 8 bodova upućuje na teški AP (144).

1.9.3.4. BISAP parametri

BISAP je akronim od pet novih faktora koji su nedavno prospektivno validirani, a svaki od njih sam za sebe je prediktor teške kliničke slike AP. Tu se uzimaju u obzir:

- razina ureje
- umanjene mentalne sposobnosti (Glasgow Coma Score <15)
- SIRS
- dob > 60 godina
- pleuralne efuzije

Prisutnost tri ili više ovih parametara, korelira s visokim rizikom smrti, organskog zakazivanja i pankreasne nekroze (145). U usporedbi s APACHE II sustavom bodova, BISAP je jednako točan u predikciji lošeg ishoda, lakše ga je izračunati i specifičan je za razvoj AP, dok je APACHE II sustav bodova važniji za kritično oboljele.

1.9.3.5. Atlanta parametri

Ovi parametri definiraju teški oblik pankreatitisa kao jedan ili više od navedenih slijedećih varijabli (146):

- Ransonovi parametri > 3 u prvih 48 sati
- APACHE II sustav bodova > 8
- Sistemske komplikacije ili zakazivanje organa (respiratorni, bubrežni, kardiovaskularni, koagulacijski i metabolički poremećaji, gastrointestinalna krvarenja)
- Lokalne komplikacije (akutno kolekcija tekućine, pseudocista, apsces pankreasa i pankreasna nekroza)

1.9.3.6. Balthazar bodovni sustav

Balthazar je razvio bodovni sustav (A - E) za ocjenjivanje težine pankreatitisa na temelju učinjenog CT s kontrastom (CECT), kojim se utvrđuje prisutnost nekroze gušterače, uključuje stupanj pankreasnog povećanja i upale, prisutnost i broj kolekcija tekućine i opseg nekroze gušterače (147).

- A) normalan pankreas
- B) uvećanje pankreasa
- C) peripankreatična upala
- D) peripankreatično nakupljanje tekućine
- E) dvije ili više peripankreatične kolekcije tekućine

Osjetljivost i specifičnost ovih kriterija su različiti kod različitih autora.

Tako je prema Clavienu i sur. osjetljivost Balthazar bodovnog sustava 92%, a specifičnost 100%, dok je prema Arvantiksu i sur., osjetljivost 78% (52%-93%) a specifičnost 86% (63%-96%) (148). Također se može temeljem nalaza CT gušterače odrediti i opseg nekroze A-D (149):

- A) Bez nekroze
- B) Nekroza 1/3 pankreasa
- C) Nekroza 1/2 pankreasa
- D) Nekroza više od polovice pankreasa

CT nalaz nema korelaciju između razvoja MOF-a i ekstenzije nekroze, dok je ekstenzija nekroze usko povezana s lokalnim komplikacijama, osobito s infekcijom i ishodom.

Postoje još mnogi razni pojednostavljeni bodovni sustavi za rano prepoznavanje teških oblika AP. Procjena težine AP vrši se pri prijemu i najmanje jednom svaki dan nakon toga. Različite kliničke smjernice prepoznaju važnost procjene težine bolesti.

Preporuke raznih gastroenteroloških društava uključuju APACHE II sustav bodova unutar 3 dana od prijema, te mjerenje hematokrita kod dolaska, zatim nakon 12 i 24 sata po prijemu bolesnika (150). Nadalje, kod određivanja težine bolesti preporuča se uzeti u obzir debljinu, dob, prisutnost ili odsutnost SIRS-a, rutinske laboratorijske vrijednosti kao što su hematokrit, kreatinin u serumu i APACHE II sustav bodova te temeljem tih nalaza ocijeniti težinu kliničke slike i donijeti odluke o daljnjem liječenju. (151). Iako je do danas poznat veliki broj prognostičkih parametara, u cilju ranog prepoznavanja teških oblika AP, kod svih navedenih autora radi se o velikom broju parametara koji imaju nizak stupanj osjetljivosti i specifičnosti, tako da nije moguće na vrijeme prepoznati teške oblike AP.

Naime, Neoptolemus je 1999 godine definirao ciljeve ranog prepoznavanja teških oblika AP kako bi se ovisno o tome pravovremeno primjenile adekvatne mjere liječenja. Utvrdio je, da se dijagnoza AP postavi već pri prijemu u 90% slučajeva, ali da se samo u 10% slučajeva u

prvih 48 sati po prijemu bolesnika, može utvrditi težina kliničke slike i predvidjeti tok i ishod bolesti (152).

Pravodobnim i ranim predviđanjem tijeka AP jednostavnim i dostupnim postupcima, nastoji se već pri prijemu bolesnika izdvojiti ona grupa bolesnika koja će zahtijevati intenzivno liječenje i praćenje u specijaliziranim Jedinicama intenzivnog liječenja te na taj način pokušati u toj grupi bolesnika smanjiti letalitet i razvoj mogućih komplikacija. Najbolja prognostička stratifikacija je kombinacija ponavljanih kliničkih procjena i svakodnevno određivanje APACHE II sustava bodova.

1.10. LIJEČENJE PANKREATITISA

U liječenju AP postoje različiti stavovi kao i preporuke raznih nacionalnih i internacionalnih društava i udruženja gastroenterologa. Danas još ne postoji specifična kauzalna terapija ove teške bolesti. U velikom broju svjetskih studija pokušano je liječenje AP inhibitorima proteaze kao što je gabeksat, a u cilju prekidanja kaskade enzimske aktivnosti, ali time nije postignut očekivani učinak. Također niti pokušaji usmjereni na blokiranje čimbenika aktivacije trombocita koji čine važnu kariku u ranoj fazi patogeneze AP, nisu pokazali uvjerljive rezultate. Osim navedenih pokušaja, niti primjena antisekretornih tvari kao što je oktreotid, a također niti primjena protuupalnih lijekova kao što je lexipafant nisu dali očekivane rezultate. Današnje osnovne mjere liječenja usmjerene su na suzbijanje bolova te sprječavanje lokalnih i općih komplikacija bolesti. Međutim, u praktičnoj primjeni ovog osnovnog cilja liječenje postavlja se niz pitanja.

Zbog toga, prije postavljanja plana liječenja, pored točne dijagnoze valja utvrditi tip AP, procijeniti stadij u razvitku bolesti te pratiti dinamiku razvoja bolesti kao i eventualno postojanje komplikacija. Objektivna procjena ovih podataka vrlo je složena i zasniva se na osnovnim pokazateljima - kliničkim, biokemijskim i morfološkim - kao i na njihovim promjenama u tijeku promatranja bolesnika. Na osnovi svih nalaza odlučuje se o terapiji AP koja može biti **konzervativna** ili **kirurška**. Ove dvije terapije nisu alternativne već se međusobno nadopunjuju.

1.10.1. Konzervativna terapija

Konzervativna terapija uključuje :

- standardnu bazičnu terapiju
- terapiju nastalih komplikacija

1.10.1.1. Bazična terapija

Bazična terapija uključuje: terapiju bolova, nadoknadu volumena, mjere intenzivnog liječenja za potporu organskih sustava, uklanjanje uzroka koji su doveli do bolesti, te smanjivanje egzokrine funkcije pankreasa.

Kod *blagog pankreatitisa* potrebno je primijeniti potporne mjere liječenja koje uključuju lijekove za suzbijanje bolova, nadoknadu tekućine, korekciju elektrolita i metaboličkih abnormalnosti, uz ustezanje od hrane 2-3 dana, a iza toga ,u prvih 24 sata postupno uzimanje bistre tekućine, 100-300 ml svaka 4 sata.

U slučaju dobre podnošljivosti, preporuča se postupno proširivati dijetu do krute tvari. Većina bolesnika se brzo oporavi te nisu potrebne dodatne terapijske mjere.

Naprotiv, bolesnici s *teškim oblicima AP* moraju se liječiti u Jedinicama intenzivnog liječenja jer unutar nekoliko sati po prijemu može doći do razvoja komplikacija. Kod svih bolesnika neophodan je nadzor središnjeg venskog tlaka te svih vitalnih znakova kao i praćenje satne diureze. Cilj liječenja ovih bolesnika je intenzivno potporno liječenje u cilju smanjivanja upale i liječenje komplikacija.

1.10.1.2. Liječenje komplikacija

Održavanje adekvatnog intravaskularnog volumena je najbitnija terapijska mjera u liječenju AP. Bolesnici s AP sekvestriraju velike količine tekućine ne samo u retroperitonealni prostor i intraperitonealnu šupljinu (pankreasni ascites) nego također i u crijeva i pleuralni prostor. Stoga je potrebna adekvatna nadoknada tekućine koja može početno iznositi i do 10 L kristalične ili koloidne otopine unutar 24 sata po prijemu bolesnika na liječenje. Eksperimentalno, hemodilucija hematokrita od oko 30% s dekstranom 60, može poboljšati pankreasnu mikrocirkulaciju i oksigenaciju (153). Trenutno, nema dostupnih podataka o tome koja je otopina djelotvornija - da li kristalična ili koloidna te da li koloidna otopina poboljšava pankreasnu mikrocirkulaciju.

Za utvrđivanje potrebne količine tekućine važan je monitoring centralnog venskog tlaka (CVT), mjerenje satne diureze i stalna kontrola hematokrita i hemoglobina. Alternativno, intravaskularni volumen može se monitorirati po termodiluciji (npr. koristeći PiCCO- Pulsion Medical System, prema referencama proizvođača).

Hidracija je od vitalnog značaja u vremenu od 24 do 48 h po prijemu bolesnika, daje se 250-300 ml/h infuzije, ukoliko to dozvoljava kardijalni status, pazeći pri tom da se ne razviju periferni edemi kao i edem pluća. Efekt primjene intravenozne hidracije mjeri se CVT-om koji kako je već ranije iznijeto, mora iznositi 8-12 cm H₂O, diurezom koja mora iznositi > 50ml/h, saturacijom u venskoj krvi >95%, te smanjenjem hematokrita ako je pri dolasku bio visok. Neadekvatna hidracija može uvjetovati hipotenziju te akutnu tubularnu nekrozu (154). Novije studije također navode, da neadekvatna nadoknada volumena koja se manifestira izrazitom hemokoncentracijom u 24 sata, može biti uzrok razvoja nekrotizirajućeg pankreatitisa (155).

1.10.1.3. Liječenje boli

Nadalje, vrlo važna mjera liječenja je suzbijanje bolova, jer je bol često dominantan simptom u AP te neadekvatna analgezija može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost pacijenta. Suzbijanje bolova postiže se parenteralnom kontroliranim analgezijom. Ranije su se koristili uglavnom neopijatni analgetici zbog dugogodišnje zablude da opijati djeluju na Odijev sfinkter. No, danas se koriste meperidin i morfij. Kako nema paralelnih studija o utjecaju meperidina ili morfija na manometriju Odijevog sfinktera, morfij se čini korisnijim u dužini trajanja djelovanja a ima i manje neželjenih pojava u odnosu na meperidin (156). U slučaju jakih bolova u nekim centrima se vrši i torakalna epiduralna analgezija. Katkada se kod jakih bolova može primijeniti i fentanil intravenozno, uz veliki oprez zbog moguće depresije disanja. Zbog sinergističkog djelovanja fentanila te kalcijevih antagonista i beta adrenergičnih blokatora, nije uputno primijeniti navedenu kombinaciju radi moguće depresije centra za disanje. Oksigenacija je potrebna u svih bolesnika, radi prevencije pankreasne nekroze.

U slučaju mučnina, povraćanja i paralitičkog ileusa preporuča se ustezanje od hrane i pića kroz 2-3 dana, iako nema kontroliranih kliničkih dokaza od koristi takve preporuke. Također nije dokazana korist od primjene inhibitora protonske pumpe u liječenju AP iako se često primjenjuju (157).

1.10.1.4. Prehrana

Kako teški oblik AP inducira jaki katabolizam, zadnjih se godina preporuča rana enteralna prehrana putem nazojejunalne sonde jer se uvidjelo da su bolesnici koji su bili liječeni ranom enteralnom prehranom imali značajno niži rizik infekcije i mortaliteta (158). Također se navodi, da je rizik infekcija manji, ako se primjeni nazojejunalna sonda, koja se postavlja iza Treitzovog ligamenta jer kontinuirano hranjenje kroz distalni jejunum ne stimulira pankreas. Međutim Eatock i sur. navode da je hranjenje putem obične nazogastrične sonde jednako tako dobro kao i hranjenje putem nazojejunalne sonde te da je puno jednostavnije i brže postaviti nazogastričnu sondu nego nazojejunalnu (159). Enteralna prehrana je u prednosti pred totalnom parenteralnom prehranom zbog cijene koštanja, redukcije komplikacija infekcije te moguće redukcije mortaliteta. Nadalje, enteralna prehrana skraćuje boravak u bolnici, smanjuje translokaciju bakterija iz crijeva i sprječava sepse uzrokovane centralnim kateterom. Koriste se komercijalni pripravci koji se sastoje od ugljikohidrata, proteina te niske koncentracije masti. U slučaju nepodnošenja enteralne prehrane te u slučaju pogoršanja kliničkog stanja, preporuča se totalna parenteralna prehrana (160). Iako je u mnogim kliničkim studijama i meta-analizama razmatrana korist od probiotika, u nedavnim studijama Besselink i sur. dokazano je da u bolesnika s ranom fazom teškog pankreatitisa, probiotici ne smanjuju rizik infekcije te da su dapače udruženi s povećanim rizikom smrti (161).

1.10.1.4. Bilijarni pankreatitis

Dok je cijeli terapijski postupak u ranoj fazi teškog pankreatitisa uglavnom konzervativan i suportivan, u slučaju bilijarnog pankreatitisa daje se prednost endoskopskoj ili kirurškoj intervenciji. Korist od ERCP sa sfinkterektomijom razmatrana je u tri randomizirane studije i dvije meta-analize, gdje je nađeno da blagi bilijarni pankreatitis bez kolangitisa nema koristi od ranog ERCP (162). Odluka o liječenju ERCP –om još uvijek je sporna. Najnovije engleske smjernice preporučuju urgentni terapijski ERCP koji bi se morao učiniti unutar 72 sata po prijemu, u svih pacijenata, bez obzira da li imaju ili nemaju kolangitis. Naprotiv, najnovija meta-analiza Petrova i sur. pokazuje da je rani ERCP s ili bez sfinkterektomije bezkoristan, a izlaže bolesnika mogućnosti infekcije.

Ovaj je zaključak poduprijeo i od Američkog gastroenterološkog društva, gdje se navodi da ukoliko nema popratnog kolangitisa, ERCP nije indiciran (163). Rana laparoskopjska kolecistektomija može se primijeniti kada amilaze počinju padati a simptomi se smire, najbolje sedam dana nakon oporavka .

1.10.1.5. Antibiotici

Zbog činjenice da razvoj inficiranih pankreasnih nekroza bitno povećava smrtnost u bolesnika s AP, velika se pažnja poklanja prevenciji i ranom liječenju gram- negativne pankreasne sepse. O profilaktičkoj antibiotskoj terapiji kod bolesnika s teškim oblikom AP, postoje različite preporuke. Glavni izvor gram- negativnih bakterija je crijevo te je jedan od mogućih načina prevencije infekcije, selektivna dekontaminacija neapsorpcijskim antibioticima. U jednoj prospektivnoj studiji sa selektivnom intestinalnom dekontaminacijom nađena je redukcija pankreasne infekcije s primjenom neomycina. Međutim gram-negativna intestinalna kolonizacija je udružena s 3, 7 x većim povećanjem mortaliteta (164).

Inače se crijevna traslokacija bakterija smatra odgovornom za većinu pankreasnih infekcija. Predominantne bakterije u pankreasnom tkivu i krvi su: E coli, Enterokok, Klebsiela, Stafilokok i Pseudomonas. Po većini autora, profilaktička primjena antibiotika u cilju prevencije nekroze pankreasa nije indicirana, dok je drugi autori preporučuju u slučaju kada se CT –om utvrdi više od 30% nekroze (165). No, u uobičajenoj medicinskoj praksi primjenjuju se antibiotici u teškim oblicima AP sa značajnom nekrozom i organskim oštećenjem, kod bilijarnih pankreatitisa te u slučaju pozitivnih mikrobioloških kultura. Ne preporuča se rutinska profilaksa antifungicima (166).

U slučaju perzistiranja bolova i nekroza, te nepodnošenja oralnog načina hranjenja, preporuča se minimalni kirurški zahvat (debridman i dr), koji se radi, kako bi se spriječila reverzibilna oštećenja (167).

1.10.1.6. Ostale terapije

Teške oblike AP često prati acidoza koju je potrebno razjasniti, a također se u nekih bolesnika javlja i hiperglikemija. Razjašnjenje etiologije acidoze (alkoholna acidoza, dijabetička ketoacidoza ili laktična acidoza) izravno impliciraju i prikladnu terapiju.

U slučaju pada hematokrita ispod 30% daju se transfuzije krvi, dok se u bolesnika s refrakternom hipovolemijom i hipoproteinemijom te poremećajima koagulacije daju infuzije svježe smrznute plazme. Krvarenja iz gornjeg dijela probavnog trakta zahtijevaju hitnu endoskopiju i primjenu inhibitora protonske pumpe. U bolesnika s izrazitom hipertrigliceridemijom preporuča se plazmafereza (168) dok kod trudnica s istim uzrokom AP, može pomoći intravenozna infuzija s heparinom (169). U slučaju akutnog zatajenja bubrega indicirana je hemodijaliza, dok se u slučaju ARDS i akutne respiratorne insuficijencije u bolesnika primjenjuje mehanička ventilacija.

1.10.1.7. Kirurška terapija

Liječenje AP u pravilu je konzervativno. Napredak u mjerama intenzivnog liječenja bitno je poboljšalo prognozu za bolesnike s nekrozom gušterače. Zbog toga, sve više specijaliziranih centara provodi konzervativno liječenje teških AP, dokle god postoji reakcija na primjenjene mjere intenzivnog liječenja ili dok se ne pojavi infekcija nekroze.

Najteža odluka u liječenju AP pitanje je indikacije i izbora pogodnog vremenskog intervala za kirurški zahvat. Tijekom 2002 godine Internacionalno udruženje pankreatologa donijelo je 11 smjernica o mogućim opcijama kirurške terapije AP, kojima su detaljno razrađene kirurške mogućnosti svih komplikacija teškog pankreatitisa. Iz navedenih smjernica proizlazi da se kod nekroze pankrease ne preporuča zahvat unutar 14 dana od početka bolesti osim u slučajevima izrazitog pogoršanja kliničkog stanja usprkos poduzetih mjera intenzivnog liječenja, kada se radi o inficiranoj nekrozi pankreasa ili o višeorganskom zatajivanju koje se javlja kod opsežnih sterilnih nekroza. Neovisno od toga, zahvat se često mora ponoviti. Pravovremenom operacijom treba izbjeći razvoj komplikacija (170). Lokalne komplikacije pankreasne nekroze kao pseudocista i apsces rješavaju se kirurškom, radiološkom ili endoskopskom intervencijom (171, 172)). Rezultati kirurške i endoskopske intervencije gotovo su jednaki. Ovdje vrijedi pravilo, da se eliminacijom nekroza izbjegava mogući razvoj sepse. Mortalitet operiranih i neoperiranih bolesnika nije značajno različit, već ovisi od opsega pankreasne nekroze, od pojave sepse i drugih komplikacija te uspjeha internističke terapije, dok su opseg i vrsta operacijske traume od manjeg značaja. Liječenje bolesnika s teškim AP vrlo je dugotrajno (40-50 dana), a komplikacije su mnogobrojne, pa je i u kasnijoj fazi bolesti katkad potrebno ponovno izvesti kirurški zahvat.

Vrlo često se u takvih bolesnika razvije šećerna bolest, pankreasna fistula , kronična bubrežna insuficijencija i dr. Recidiv pankreatitisa moguć je u bolesnika s kolelitijazom, ukoliko se žučni kamenci ne uklone, te u bolesnika s alkoholnim pankreatitisom.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na samom početku AP treba odrediti težinu upale pankreasa, kako bi se pravovremeno primjenilo intenzivno liječenje. Iako u literaturi postoji veliki broj prognostičkih čimbenika koji se koriste za procjenu težine kliničke slike AP, njihov nedostatak leži u činjenici da su oni tek kod visokih vrijednosti pouzdani, te da veliki broj bolesnika nije njima obuhvaćen.

U želji da se procjena težine upale pankreasa odredi na samom početku bolesti *prvi* i najvažniji cilj ovog rada bio je utvrditi najmanji broj parametara kojima će se unutar 48 sati po primitku bolesnika na Kliniku moći pouzdano prepoznati teški oblik AP, te na temelju te procjene donijeti pravovremena odluka o liječenju bolesnika u specijaliziranoj Jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u). Najmanji broj parametara kojima bi se mogli predvidjeti teški oblici AP bili bi:

1. jedan do dva biokemijska parametra ili
2. jedan slikovni (morfološki) parametar ili
3. jedan do dva biokemijska parametra i jedan slikovni parametar a koji će biti dovoljno osjetljivi i specifični te pouzdani kriteriji za rano prepoznavanje teških oblika AP

Drugi cilj istraživanja bio je statističkom obradom dobivenih rezultata, utvrditi stupanj korelacije dobivenih parametara i težine kliničke slike određene slijedećim varijablama:

1. bolničke smrtnosti (u kojem danu hospitalizacije)
2. potrebe za hitnim kirurškim liječenjem
3. dužine trajanja liječenja u JIL-u
4. razvojem komplikacija AP (pseudociste pankreasa, apscesa, sepse, dijabetes melitusa, ARDS-a, renalne insuficijencije ili multiplog zakazivanja organa)

3. BOLESNICI I POSTUPCI

3.1. BOLESNICI

Ovim radom obuhvaćena je grupa od 60 bolesnika koji su bolovali od AP i bili liječeni u Kliničkoj Jedinici za intenzivno liječenje Interne klinike KB Merkur u Zagrebu, u vremenu od siječnja 2004 do rujna 2007 godine. Kod odabira bolesnika primjenjeni su slijedeći kriteriji:

- dolazak na Kliniku tijekom prvih 12 sati od početka simptoma
- odsustvo drugih akutnih bolesti, kroničnih u egzacerbaciji ili operativnih zahvata u zadnjih 30 dana
- odrasli bolesnici oba spola u dobi od 18 godina na dalje
- bolesnici koji su dali informirani pristanak

Ovim radom *nisu* obuhvaćeni slijedeći bolesnici s AP:

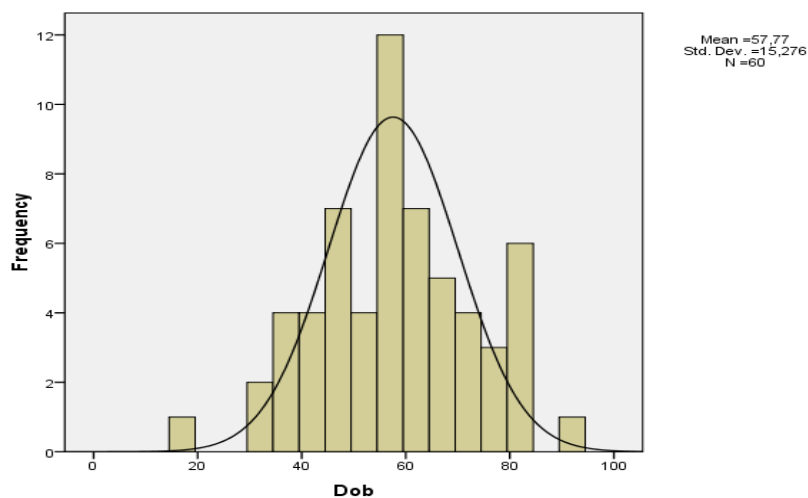
- bolesnici mlađi od 18 godina
- trudnice
- bolesnici s dijabetesom
- bolesnici s kroničnom bubrežnom insuficijencijom
- bolesnici s poznatom malignom bolesti
- bolesnici koji su na antikoagulantnoj terapiji
- bolesnici koji su alergični na intravenozni kontrast
- bolesnici koji imaju kolagenozu ili druge vaskularne bolesti
- bolesnici koji su odbili potpisati informirani pristanak.

AP bio je pri prijemu bolesnika na Kliniku, definiran prisutnošću kliničkih simptoma karakterističnih za bolest, te amilazemijom bar tri puta većom od gornje granice normale.

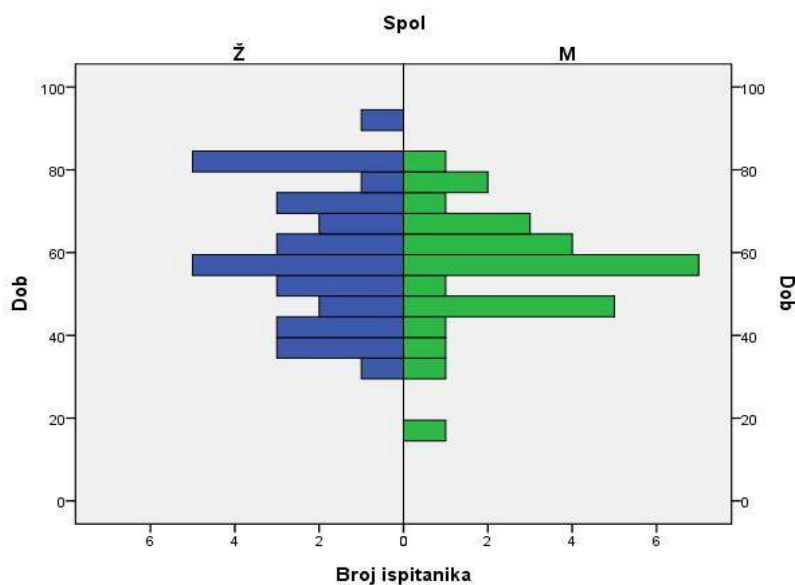
3.1.1. DOB I SPOL

Od ukupno 60 bolesnika, bilo je 28 (46,7%) muškaraca i 32 (53,3%) žene. Prosječna dob bolesnika bila je 57,77 godina sa standardnom devijacijom (SD) 15,28, a gledano po spolu, prosječna dob muškaraca bila je 55,7 godina, a žena 59,5. Najmlađi bolesnik imao je 18 godina, a najstariji 90.

Grafikon 1: Razdioba svih bolesnika prema dobi



Grafikon 2: Razdioba svih bolesnika prema spolu

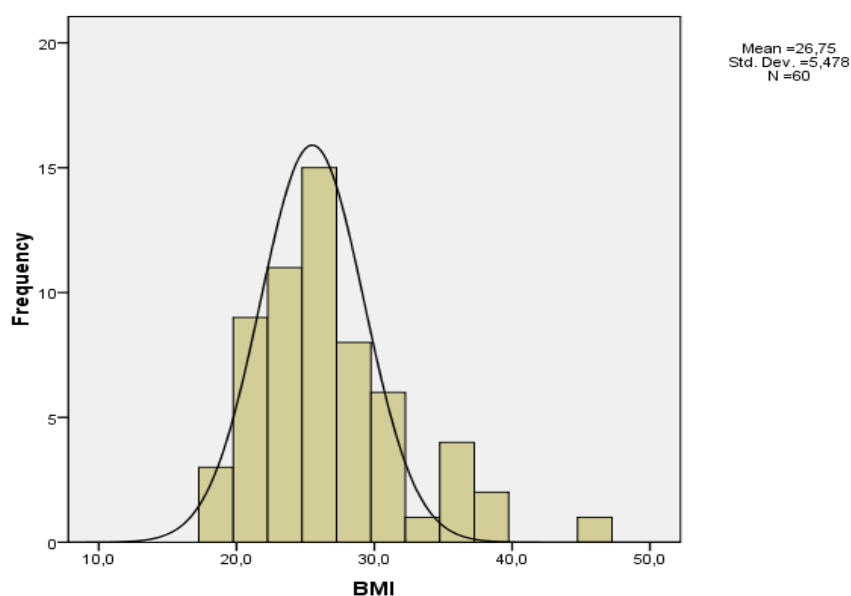


Iz tablice je vidljivo da dominiraju muškarci između 50 i 60 godina i žene u dobi između 60 i 80 godina.

3.1.2. BMI

Bolesnici su osim prema dobi i spolu, razvrstani i prema body mass indexu (BMI), te kako je vidljivo iz grafikona 3, prosječna vrijednost BMI bila je 26,75, sa SD 5,478.

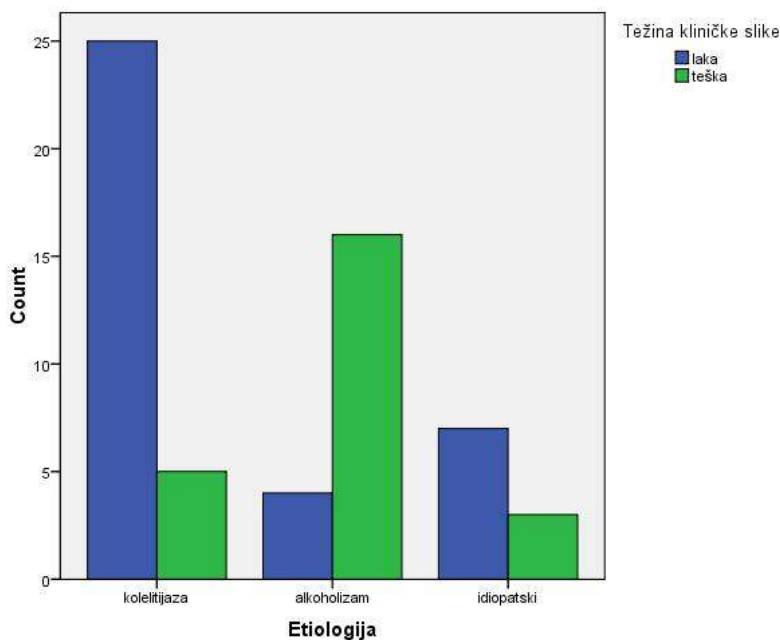
Grafikon 3. Razdioba svih bolesnika prema BMI



3.1.3. ETIOLOGIJA AP

Nadalje, bolesnici s AP razvrstani su prema etiologiji bolesti kao što su kolelitijaza, alkoholizam i drugi uzroci. Kolelitijaza je bila prisutna u 30 (50%) bolesnika, a od tog broja bilo je 24 (80%) žena i 6 (20%) muškaraca. Alkoholnu etiologiju AP utvrdili smo kod 20 (33,33%) bolesnika uzevši u obzir anamnestičke i/ili heteroanamnestičke podatke o konzumiranju alkohola (više od 60 gr dnevno). Od 20 bolesnika s alkoholnim AP bilo je 17 (85%) muškaraca i 3 (15%) žene. U 10 (16,7%) bolesnika radilo se je o idiopatskom pankreatitisu.

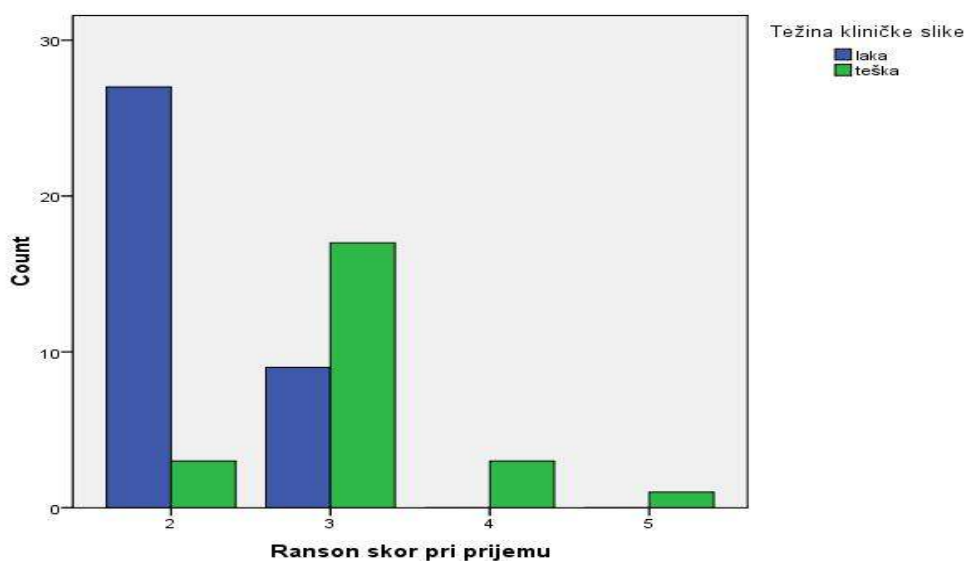
Grafikon 4: Razdioba svih bolesnika prema etiologiji AP



3.1.4. RANSONOVI PROGNOŠTIČKI PARAMETRI

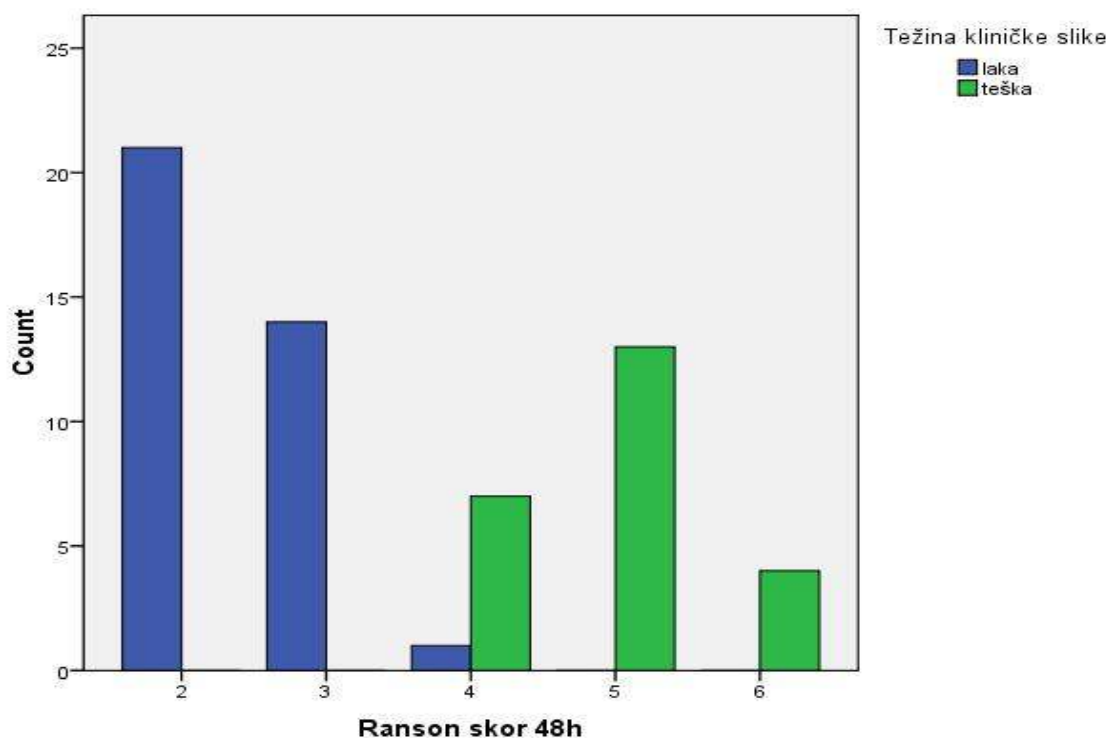
Bolesnici su već pri prijemu, temeljem 5 Ransonovih parametara (dob >55 godina, L > 16, GUK > 10 mmol/L, LDH >350 U/L, AST >250 U/L) podijeljeni na dvije grupe. Bolesnici s tri pozitivna Ransonova parametara razvrstani su u grupu bolesnika s lakim AP, a s više od tri pozitivna Ransonova parametra u grupu s teškim AP.

Grafikon 5: Razdioba svih bolesnika prema Ransonovim parametrima pri prijemu



Kako je vidljivo iz grafikona 5, kod prijema bolesnika na Kliniku njih 30 (50%) imalo je dva pozitivna Ransonova parametra, 26 (43,3%) bolesnika imalo je tri pozitivna parametra, 3 (5%) bolesnika imalo je četiri pozitivna parametra a 1 (1,7%) bolesnik imao je pri prijemu pet pozitivna Ransonova parametra.

Grafikon 6: Razdioba svih bolesnika prema Ransonovim parametrima nakon 48 sati

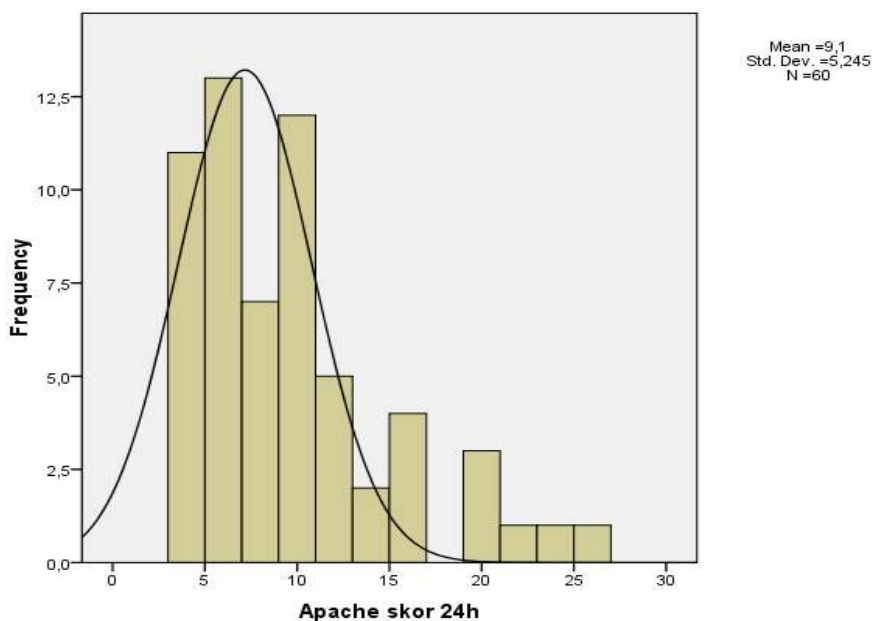


Iz prikazanog grafikona 6, vidljivo je da je nakon 48 sati po prijema bolesnika na Kliniku, od 6 pozitivnih Ransonovih parametara (porast ureje > 0.9 mmol/L, serumski kalcij < 2 mmol/L, pad hematokrita $> 10\%$, $pO_2 < 6$ kPa, deficit baze > 4 mmol/L, sekvestracija telućine > 6 L) dva pozitivna Ransonova parametra imao je 21(35%) bolesnik, 14 (23.3%) bolesnika imalo je tri pozitivna Ransonova parametra, 8 (13.3%) bolesnika imalo je četiri pozitivna Ransonova parametra, pet pozitivnih Ransonovih parametara imalo je 13 (21.7%) bolesnika, dok je 4 (6.7%) bolesnika imalo šest pozitivna Ransonova parametra.

3.1.5. APACHE II SUSTAV BODOVA

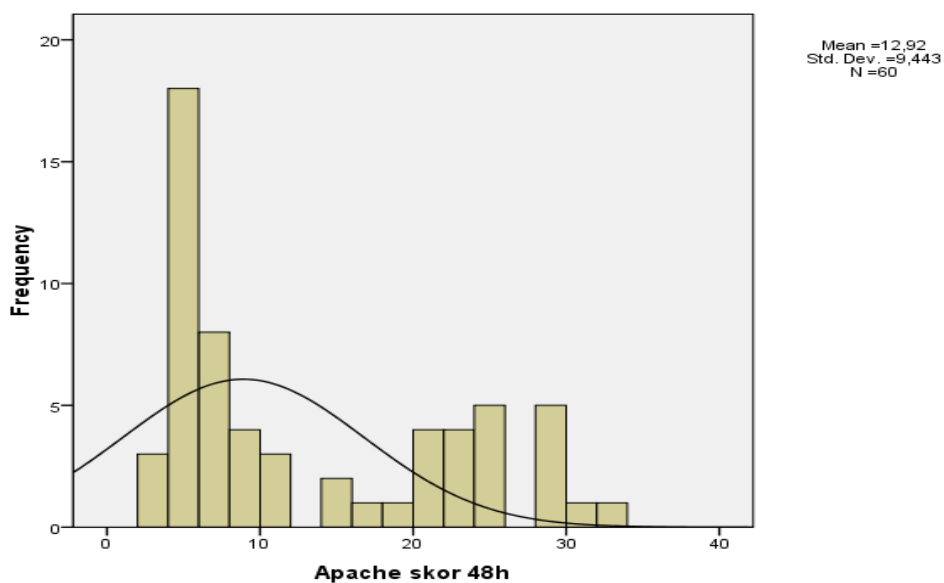
Kod svih bolesnika praćen je redovito APACHE II sustav bodova.

Grafikon 7: Razdioba svih bolesnika prema APACHE II sustavu bodova, pri prijemu bolesnika na Kliniku



Kako je vidljivo iz grafikona 7, prosječan broj bodova APACHE II sustava bodova u svih bolesnika pri prijemu na Kliniku, iznosio je 9,1.

Grafikon 8: Razdioba svih bolesnika prema APACHE II sustavu bodova ,nakon 48 sati po prijemu bolesnika na Kliniku



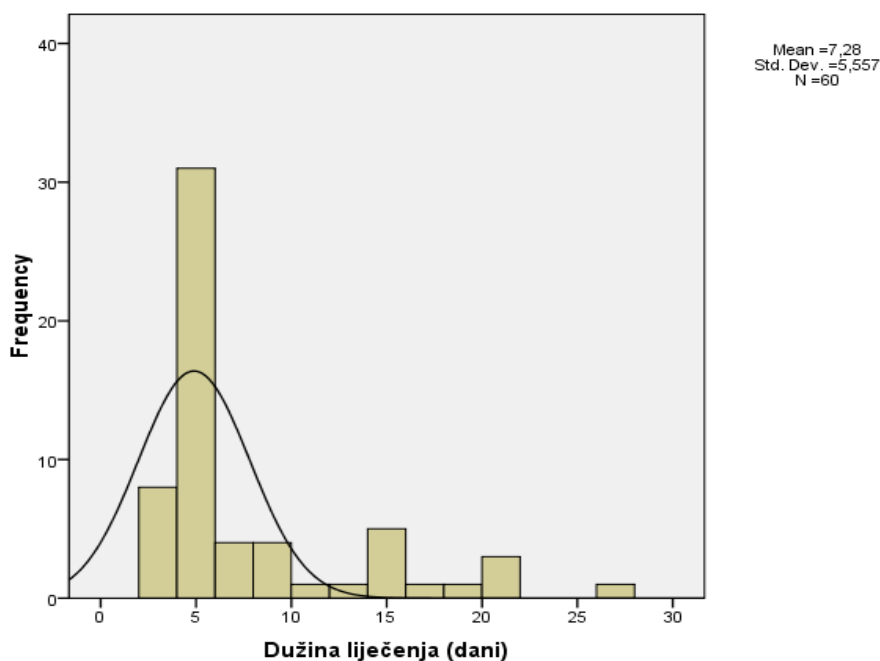
U grafikonu 8, prikazana je razdioba bolesnika prema APACHE II sustavu bodova, 48 sati po prijemu na Kliniku. Prosječna vrijednost u svih ispitanika bila je 12,92 bodova APACHE II sustava bodova.

3.1.6. ISHOD BOLESTI

Ishod bolesti bio je determiniran slijedećim varijablama:

- danom smrti - koliko dana po hospitalizaciji je smrt nastupila
- hitnim kirurškim intervencijama
- brojem dana liječenja u JIL-u
- razvojem komplikacija (apsces pankreasa, pseudocista pankreasa, sepsa, šećerna bolest, renalna insuficijencija, ARDS, multiorgansko zatajenje-MOF)

Grafikon 9: Razdioba svih bolesnika, prema dužini liječenja u JIL-u



Kako je vidljivo iz grafikona 9, prosječna dužina liječenja **svih** bolesnika u JIL-u, bila je 7,28 dana, SD 5,557. Za vrijeme boravka bolesnika u JIL-u, primjenjivane su sve mjere intenzivnog liječenja ovisno o težini kliničke slike.

3.2. POSTUPCI

Kod svih je liječenih bolesnika s AP, svakodnevno uz klinički pregled mjeren CVT čije su normalne vrijednosti 8-12 cmH₂O. Niski CVT označavale su vrijednosti ispod 8 cmH₂O, a visoki CVT, vrijednosti više od 12cmH₂O. CVT je mjeren 4x u tijeku 24 sata. Prema vrijednostima CVT, određivan je unos tekućine putem infuzija. Također je svakodnevno mjerena satna diureza, gdje su količine urina manje od 500 ml u tijeku 24 sata označavale oliguriju, a vrijednosti urina manje od 200 ml/24 sata, anuriju.

Količina urina više od 1000 ml/24 sata, označavala je normalnu diurezu. Nadalje, kod bolesnika je svakodnevno mjerena sekvestracija tekućine, vršen je hemodinamski i kardiorespiratorni nadzor. Također su kontrolirani biokemijski parametri, zatim EKG, RTG pluća i srca, UZV i CT pankreasa, a po potrebi su vršeni i drugi dijagnostički postupci.

3.2.1. Biokemijski parametri

Od biokemijskih testova svakodnevno su analizirani :

1. Sedimentacija (SE)
2. Hemoglobin (Hgb)
3. Broj eritrocita (E)
4. Hematokrit (Htc)
5. Broj leukocita (L)
6. Broj trombocita (Trb)
7. C- reaktivni protein (CRP)
8. Amilaza u serumu (AMS)
9. Amilaza u urinu (AMU)
10. Aspartat-aminotransferaza (AST)
11. Alanin-aminotransferaza (ALT)
12. Gama-glutamil transpeptidaze (GGT)
13. Bilirubin
14. Glukoza (GUK)
15. Alkalna fosfataza (ALP)
16. Laktat-dehidrogenaza (LDH)
17. Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (pO₂)

18. Saturacija kisika u arterijskoj krvi (SaO₂)
19. Bikarbonati u arterijskoj krvi (HCO₃)
20. Višak baza u arterijskoj krvi (BB)
21. Ph arterijske krvi
22. Protrombinsko vrijeme (PV)
23. D-dimeri
24. Fibrinogen
25. Trigliceridi
26. Kolesterol
27. Albumini
28. Globulini
29. Ukupni proteini u serumu
30. Ureja
31. Kreatinin
32. Kalij (K)
33. Natrij (Na)
34. Kalcij (Ca)

Svi biokemijski parametri ponavljani su svaki dan tijekom prvih 8 dana, a kasnije prema potrebi.

3.2.2. Ostale pretrage

Kod svih bolesnika učinjeni su EKG, RTG pluća i srca, a od slikovnih metoda UZV pregled abdomena unutar 24 sata po prijemu, CT s kontrastom (CECT) i određivanje Balthazar bodovnog sustava (A-E), 48 sati po prijemu bolesnika na Kliniku.

Tijek bolesti praćen je svakodnevno prvih 8 dana, a potom prema kliničkim potrebama. RTG snimka srca i pluća kontrolirana je drugog i sedmog dana po hospitalizaciji, a UZV abdomena petog i sedmog dana ili češće ako je za to bila potreba. CECT ponavljan je sedmog dana bolesti ili ranije ako je to zahtijevalo kliničko stanje bolesnika. Također se je prema potrebi kod nekih bolesnika učinila i mikrobiološka obrada (hemokulture, urinokulture, ciljana aspiracijska punkcija pankreasa i dr.).

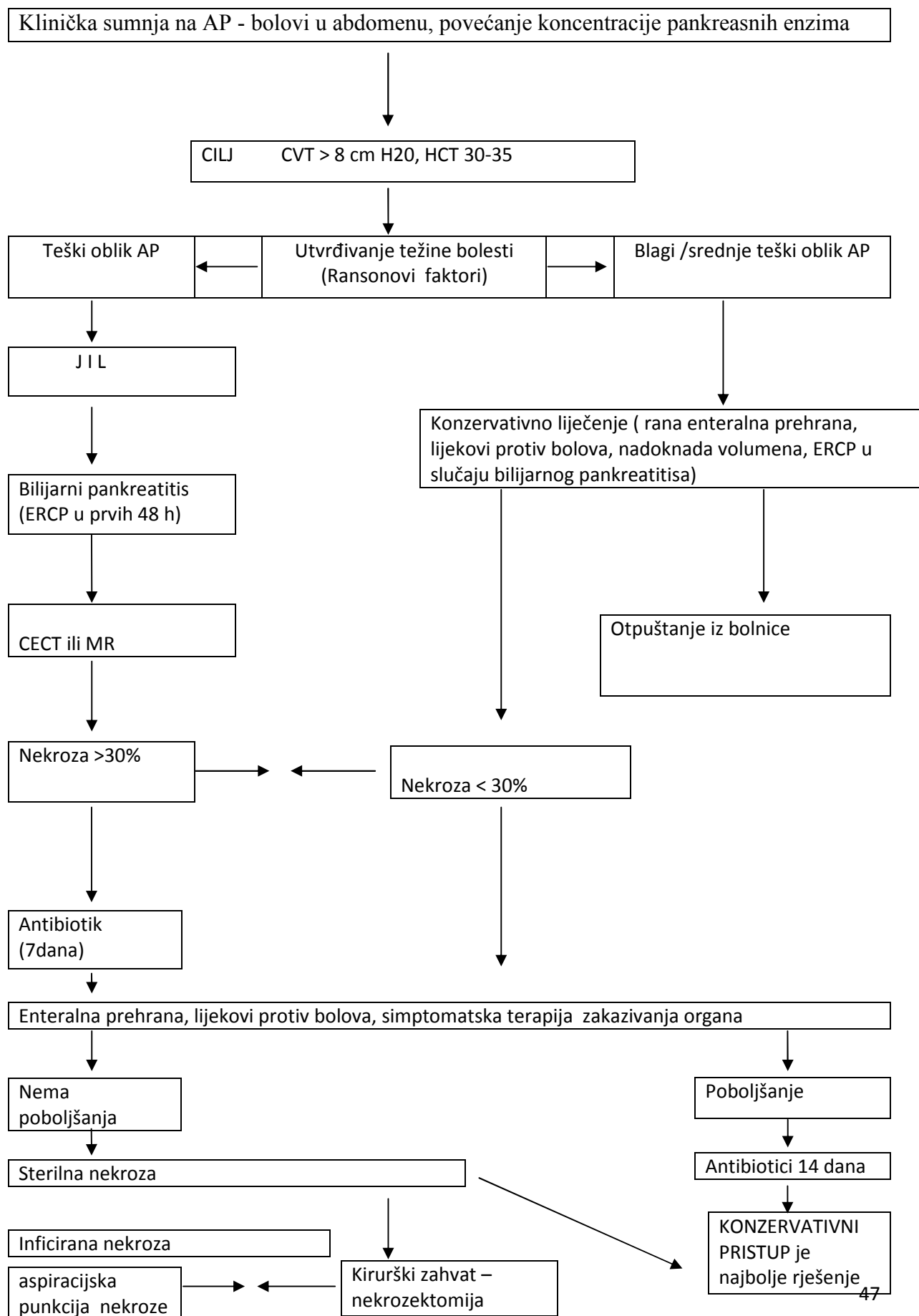
3.2.3. LIJEČENJE AP

Bolesnici su već pri prijemu na Kliniku, liječeni u skladu s poznatim i prihvaćenim preporukama za liječenje AP. Tijekom prvih 48-72 sata, bolesnici nisu primali ništa na usta, a nazogastričnom sondom postizala se je stalna sukcija solne kiseline koja je jaki podražaj za izlučivanje pankreasnog soka. Nadoknada olumena vršena je putem infuzija, a količine su određivane prema mjerenim vrijednostima CVT. Također su primjenjivani lijekovi protiv bolova, a prema nalazima elektrolita u krvi vršena je supstitucija istih. U slučaju bilijarnog pankreatitisa učinjen je ERCP u prvih 48 sati. Kod takovih bolesnika primjenjena je profilaksa antibioticima, a antibiotici su primjenjivani i u onih bolesnika koji su imali teške nekrotizirajuće pankreatitise.

Kod većine bolesnika započinjana je rana (3-4 dana po hospitalizaciji) enteralna prehrana putem nazojejunalne sonde, gotovim enteralnim pripravcima. U pojedinim je bolesnika s teškim AP, zbog zakazivanja pojedinih organa primjenjivana mehanička ventilacija, hemodijaliza te u slučajevima hipotenzije i stanja šoka vazopresori i inotropne tvari.

Važno je napomenuti da su u liječenju bolesnika s teškim nekrotizirajućim pankreatitisima uz interniste sudjelovali i digestivni kirurzi koji su u pojedinim slučajevima indicirali kirurški zahvat u takovih bolesnika.

Grafikon 10. Shema zbrinjavanja bolesnika s AP na Internoj Klinici KB Merkur



3.3. OBRADA I ANALIZA PODATAKA

Učinjenom obradom, korišteni su kvantitativni podaci (laboratorij) koji su unijeti u analizu, dok su kvalitativni podaci šifrirani i kao takovi analizirani. Tako su šifrirani podaci koji govore o etiologiji bolesti (kolelitijaza, alkoholizam, idiopatski), zatim podaci o spolu, EKG, RTG pluća i srca, UZV, CT, CVT, diureza, sekvestracija tekućine, kirurški zahvat, težina kliničke slike i ishod bolesti : smrt, dužina liječenja u JIL-u, pseudocista, apsces, sepsa, šećerna bolest, renalna insuficijencija, ARDS i MOF). Šifrirani i numerički podaci unijeti su u Datoteku i kao takovi analizirani.

Statistička obrada i analiza svih prikupljenih podataka za opis statusa pankreatitisa, sastoji se od temeljnog opisa (deskripcije) svih u istraživanju korištenih varijabli. Također su vršena testiranja niza hipoteza o mogućem utjecaju raznih varijabli na težinu pankreatitisa, te određivanje odnosa kliničkih varijabli sa njima.

3.3.1. STATISTIČKE METODE

Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnov testom. Za testiranje razlika između grupa numeričkih varijabli korišteni su parametrijski testovi (t-test) u slučaju normalne raspodjele. Za ordinalne i numeričke varijable čija distribucija odstupa od normalne, korišteni su neparametrijski testovi (Mann-Whitney ili Kruskal-Wallis). Za usporedbu dviju skupina zavisnih varijabli korišten je Wilcoxon sign-rank test, a za usporedbu više od dvije skupine zavisnih varijabli, Friedmanov test. Distribucije su prikazane grafički i tablično.

Za usporedbu nominalnih kategorijskih varijabli korišten je Fisher-ov egzaktni test. Povezanost zavisne varijable (težina kliničke slike) s nezavisnim varijablama testirana je univarijatnom logističkom regresijom, a kontrola kofaunding učinka dobi i spola postignuta je multiplom logističkom regresijom.

Razina statističke značajnosti izabrana je na $\alpha=0,05$.

Za obradu podataka korišten je programski paket STATA / IC ver.11.02.

Popis korištenih oznaka i kartica*Tablica 3.*

N	broj ispitanika
\bar{x}	aritmetička sredina
Med	medijan
Min	Minimum
Max	maksimum
25%	donji kvartil
75%	gornji kvartil
SD	standardna devijacija
SE	standardna pogreška
OR	odds ratio (omjer šansi)
AOR	adjusted odds ratio (standardizirani omjer šansi)
CI	interval pouzdanosti
KSp	P vrijednost Kolmogorov-Smirnov testa

4. REZULTATI

4. REZULTATI RADA

Rezultati rada obuhvaćaju:

1. Deskripciju
2. Analizu razlike između skupina kontinuiranih i ordinalnih varijabli
3. Usporedbu kategorijskih podataka
4. Zavisne uzorke
5. Logističku regresiju

4.1. DESKRIPCIJA

4.1.1. DESKRIPCIJA NUMERIČKIH VARIJABLI, SVI ISPITANICI

U ovom dijelu rezultata statističke obrade opisane su pojedine numeričke varijable svih ispitanika .

Za svaku prikazanu numeričku varijablu prikazane su: aritmetička sredina obilježja s frekvencijama, medijan, minimalna i maksimalna vrijednost, standardna devijacija, te prvi donji kvartil (25%) i treći gornji kvartil (75%), a prikazane su u tablicama i grafikonima.

Svi ispitanici

Tablica 4: Deskripcija numeričkih varijabli, svi ispitanici

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	max	25%	75%	KSp
Dob	60	57,77	15,28	56,5	18	90	46	68,75	,926
BMI	60	26,75	5,48	25,5	18,5	45	23	29	,303
Dužina liječenja (dani)	60	7,28	5,56	5	3	26	4	8	,025
Dan nastupa bolničke smrti	13	10,62	8,06	8	3	28	4,5	15	,007
Apache skor 24h	60	9,10	5,25	8	4	25	5	11	,000*
Apache skor 48h	60	12,92	9,44	9	3	32	5	22,75	,428

*P<0,001

Iz tablice 4, vidljivo je da je u studiju uključeno 60 bolesnika, prosječna dob bolesnika obuhvaćenih statističkim uzorkom, bila je 57,77 godina uz standardnu devijaciju (dalje u tekstu SD) 15,28. BMI bio je 26,75 sa SD 5,48 (raspon od 18,5- 45). Najmlađi bolesnik imao je 18 godina, a najstariji 90. Dužina liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja (dalje u tekstu JIL) bila je 7,28 dana sa SD 5,56 (raspon od 3-26 dana). Od ukupno 60 bolesnika umrlo je 13 (21,7%) bolesnika. Dan nastupa bolničke smrti bio je 10,62 dana po hospitalizaciji sa SD 8,06 (raspon 3-28 dana). APACHE II sustav bodova , 24 h nakon hospitalizacije iznosio je 9,10 (raspon 4-25), a APACHE II sustav bodova 48 sati nakon hospitalizacije, iznosio je 12,92 (min 3-32).

4.1.2. DISTRIBUCIJA NOMINALNIH I ORDINALNIH VARIJABLI

Tablica 5: Distribucija nominalnih i ordinalnih varijabli

		N	% (ukupni)	% (validni)	% (kumulativni)
Spol	Ž	32	53,3	53,3	53,3
	M	28	46,7	46,7	100,0
Etiologija	Kolelitijaza	30	50,0	50,0	50,0
	Alkoholizam	20	33,3	33,3	83,3
	Idiopatski	10	16,7	16,7	100,0
Ranson pri prijemu	2	30	50,0	50,0	50,0
	3	26	43,3	43,3	93,3
	4	3	5,0	5,0	98,3
	5	1	1,7	1,7	100,0
Ranson 48h	2	21	35,0	35,0	35,0
	3	14	23,3	23,3	58,3
	4	8	13,3	13,3	71,7
	5	13	21,7	21,7	93,3
	6	4	6,7	6,7	100,0
CVT pri prijemu	Nizak <8 cmH2O	31	51,7	51,7	51,7
	U granicama normale	16	26,7	26,7	78,3
	Visok > 12 cmH2O	13	21,7	21,7	100,0
CVT 24h	Nizak <8cmH2O)	14	23,3	23,3	23,3
	U granicama normale	29	48,3	48,3	71,7
	Visok >12 cmH2O	17	28,3	28,3	100,0
CVT 48h	Nizak < 8 cmH2O	8	13,3	13,3	13,3
	U granicama normale	34	56,7	56,7	70,0
	Visok >12 cmH2O	18	30,0	30,0	100,0
CVT 72h	Nizak <8cmH2O	5	8,3	8,3	8,3
	U granicama normale	39	65,0	65,0	73,3
	Visok > 12 cmH2O	16	26,7	26,7	100,0
CVT 7 dan	U granicama	1	1,7	50,0	50,0
Nepoznato		58	96,7		
diureza 24h	Uredna>1L	29	48,3	48,3	48,3
	Oligurija<500 ml	31	51,7	51,7	100,0
diureza 48h	Uredna>1L	30	50,0	50,0	50,0
	Oligurija<500 ml	27	45,0	45,0	95,0
	Anurija>100 ml	3	5,0	5,0	100,0

		N	% (ukupni)	% (validni)	% (kumulativni)
diureza 72h	Oligurija < 500 ml	14	23,3	23,3	85,0
	Anurija < 100 ml	9	15,0	15,0	100,0
diureza 7. Dan	Uredna > 1 L	5	8,3	71,4	71,4
	Oligurija > 500 ml	2	3,3	28,6	100,0
	Ukupno	7	11,7	100,0	
Sekvestracija tekućine 24h	do 2 L	55	91,7	91,7	91,7
	2-4 L	5	8,3	8,3	100,0
Sekvestracija tekućine 48h	do 2 L	48	80,0	80,0	80,0
	2-4 L	8	13,3	13,3	93,3
	više od 4 L	4	6,7	6,7	100,0
Sekvestracija tekućine 72h	do 2 L	48	80,0	80,0	80,0
	2-4 L	7	11,7	11,7	91,7
	više od 4 L	5	8,3	8,3	100,0
Sekvestracija	do 2 L	1	1,7	100,0	100,0
Nepoznato		59	98,3		
EKG	uredan nalaz	44	73,3	73,3	73,3
	poremećaj ritma	16	26,7	26,7	100,0
Rtg pluća pri prijemu	uredan nalaz	44	73,3	73,3	73,3
	lijevostrani pleuralni	14	23,3	23,3	96,7
	zastojne promjene	2	3,3	3,3	100,0
Rtg pluća 48 sati po prijemu	uredan nalaz	29	48,3	48,3	48,3
	lijevostrani pleuralni	22	36,7	36,7	85,0
	zastojne promjene	9	15,0	15,0	100,0
Rtg pluća 7. Dan	uredan nalaz	27	45,0	50,0	50,0
	lijevostrani pleuralni	17	28,3	31,5	81,5
	zastojne promjene	5	8,3	9,3	90,7
	ARDS	5	8,3	9,3	100,0
	Ukupno	54	90,0	100,0	
Nepoznato		6	10,0		
UZV kolelitijaza 24h	bez kolelitijaze	29	48,3	48,3	48,3
	Kolelitijaza	31	51,7	51,7	100,0
UZV pankreatitis 24h	bez pankreatitisa	5	8,3	8,3	8,3
	intersticijski pankreatitis	46	76,7	76,7	85,0
	nekr.pankr.s lokal.nekr.	8	13,3	13,3	98,3
	nekr.pankr. sa širenjem	1	1,7	1,7	100,0
		N	%	%	%
UZV kolelitijaza 5. Dan	bez kolelitijaze	29	48,3	50,9	50,9
	Kolelitijaza	28	46,7	49,1	100,0
	Ukupno	57	95,0	100,0	
Nepoznato		3	5,0		

		N	% (ukupni)	% (validni)	% (kumulativni)
UZV pankreatitis 5. Dan	bez pankreatitisa	1	1,7	1,8	1,8
	intersticijski pankreatitis	35	58,3	61,4	63,2
	nekr. pankr. s lok. nekroz.	17	28,3	29,8	93,0
	nekr. pankr. sa širenjem	4	6,7	7,0	100,0
	Ukupno	57	95,0	100,0	
Nepoznato		3	5,0		
UZV kolelitijaza 7. Dan	bez kolelitijaze	27	45,0	49,1	49,1
	Kolelitijaza	28	46,7	50,9	100,0
	Ukupno	55	91,7	100,0	
Nepoznato		5	8,3		
UZV pankreatitis 7. Dan	bez pankreatitisa	17	28,3	30,9	30,9
	intersticijski pankreatitis	19	31,7	34,5	65,5
	nekr. pankr. s lok. nekroz.	5	8,3	9,1	74,5
	nekr. pankr. sa širenjem	14	23,3	25,5	100,0
	Ukupno	55	91,7	100,0	
Nepoznato		5	8,3		
Balthazar skor prema CT-u 48h po prijemu	A	0	0	0	0
	C	16	26,7	27,1	66,1
	D	19	31,7	32,2	98,3
	E	1	1,7	1,7	100,0
	Ukupno	59	98,3	100,0	
Nepoznato		1	1,7		
Balthazar skor prema CT-u 7. Dan	A	16	26,7	30,2	30,2
	B	18	30,0	34,0	64,2
	C	1	1,7	1,9	66,0
	D	4	6,7	7,5	73,6
	E	14	23,3	26,4	100,0
	Ukupno	53	88,3	100,0	
Nepoznato		7	11,7		
Težina kliničke slike	Laka	36	60,0	60,0	60,0
	Teška	24	40,0	40,0	100,0
Kirurški zahvat	Ne	45	75,0	75,0	75,0
	Da	15	25,0	25,0	100,0
Apsces	Ne	59	98,3	98,3	98,3
	Da	1	1,7	1,7	100,0
Pseudocista	Ne	52	86,7	86,7	86,7
	Da	8	13,3	13,3	100,0
Sepsa	Ne	38	63,3	64,4	64,4
	Da	21	35,0	35,6	100,0
	Ukupno	59	98,3	100,0	
Nepoznato		1	1,7		

		N	% (ukupni)	% (validni)	% (kumulativni)
Dijabetes	Ne	39	65,0	65,0	65,0
	Da	21	35,0	35,0	100,0
ARDS	Ne	50	83,3	83,3	83,3
	Da	10	16,7	16,7	100,0
Renalna insuficijencija	Ne	37	61,7	61,7	61,7
	Da	23	38,3	38,3	100,0
MOF	Ne	47	78,3	78,3	78,3
	Da	13	21,7	21,7	100,0
Smrt pacijenta	Ne	47	78,3	78,3	78,3
	Da	13	21,7	21,7	100,0

Iz prikaza distribucije nominalnih i ordinalnih varijabli može se vidjeti kako u statističkom skupu prevladava ženski spol (53%), a od etioloških čimbenika dominira kolelitijaza (50%). Što se tiče Ransonovih parametara pri prijemu, dominiraju bolesnici s dva pozitivna Ransonova parametra (50%), a nakon 48 sati po prijemu, dva pozitivna Ransonova parametra imalo je 35% bolesnika. Svega 4 (6,7%) bolesnika imalo je nakon 48 sati po prijemu, 6 pozitivna Ransonova parametra. Izmjeren CVT pri prijemu bolesnika (odmah po postavljanju centralnog venskog katetera u veni subklaviji) bio je u 31 (51,7%) bolesnika nizak, a u 13 (21,7%) bolesnika, visok. Nakon 48 sati došlo je do povećanja broja bolesnika s visokim CVT (više od 12 cm H₂O) sa 13 na 18 (30%) bolesnika. Zamjetno je, da je 31 (51,7%) bolesnik nakon 24 sata po prijemu na Kliniku imao oliguriju (manje od 500 ml urina u 24 sata, ili satnu diureza < 0.5 ml/kg/ h). Od ukupno 60 bolesnika, sekvestraciju tekućine do 2 L, nakon 24 sata, imalo je 55 bolesnika (91,7%), a nakon 48 sati sekvestraciju tekućine do 2 L imalo je 48 (80%) bolesnika od ukupno njih 60. Ultrazvučni pregled nakon 24 sata, te petog dana hospitalizacije, pokazao je da je u 46 bolesnika (76,7%) odnosno u 35 (58,3%) bolesnika dominirao intersticijski pankreatitis.

Nadalje, distribucija varijabli pokazala je da je učinjeni CECT, u 23 (38,3%) bolesnika pokazao Balthazar B bodovni sustav, što znači samo uvećan pankreas. U 36 (60%) bolesnika bila je utvrđena laka klinička slika, a u 24 (40%) teška klinička slika. U promatranoj skupini bolesnika, umrlo je njih 13 (21,7%).

4.1.3. SVI ISPITANICI - BIOKEMIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU

Tablica 6: Svi ispitanici, biokemijski parametri pri prijemu

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	max	25%	75%	KSp
CRP	60	63,33	40,19	54,00	12,00	169,00	32,00	89,00	,027
SE	60	45,32	23,00	41,50	12,00	120,00	28,25	63,50	,198
L	60	15,30	3,35	16,00	9,00	23,00	12,43	17,23	,391
E	60	4,63	0,89	4,57	2,98	6,50	3,98	5,09	,447
Hgb	60	139,60	19,22	141,00	98,00	167,00	131,25	156,75	,455
Htc	60	0,47	0,10	0,45	0,29	0,67	0,39	0,56	,320
Trb	60	244,92	108,25	231,00	89,00	512,00	141,25	321,00	,270
PO2	60	9,10	1,37	9,00	0,87	11,00	8,90	9,40	,001
SaO2	60	0,91	0,04	0,91	0,78	0,98	0,89	0,94	,260
pH	60	7,37	0,06	7,38	7,23	7,50	7,32	7,40	,661
HCO3	60	20,10	4,43	21,00	9,00	28,30	18,00	23,40	,185
višak baza	60	-1,29	3,66	0,00	-12,00	5,00	-2,50	1,00	,104
PV	60	0,79	0,18	0,79	0,34	1,00	0,67	0,98	,317
fibrinogen	60	2,90	0,91	2,80	1,00	5,00	2,30	3,55	,251
D-dimer	60	0,71	1,09	0,23	0,00	5,30	0,10	0,96	,001
bilirubin	60	52,95	25,65	45,00	14,00	117,00	34,00	67,00	,105
AST	60	107,42	84,15	66,00	29,00	278,00	45,00	141,25	,001
ALT	60	128,27	98,76	88,00	34,00	388,00	51,25	187,00	,002
ALP	60	180,68	59,24	188,00	98,00	327,00	127,25	220,75	,227
GGT	60	317,65	356,30	137,00	21,00	1265,00	65,00	534,00	,002
LDH	60	296,88	72,67	305,00	127,00	560,00	238,75	350,00	,020
GUK	60	12,11	4,44	10,80	6,70	28,00	9,00	14,00	,001
ureja	60	6,35	2,48	5,60	3,00	12,00	4,05	8,00	,066
kreatinin	60	141,95	46,37	130,50	67,00	239,00	111,25	187,00	,071
AMS	60	1290,72	961,21	1004,00	230,00	4589,00	682,25	1312,25	,001
AMU	60	2218,85	2331,59	1139,50	400,00	10987,00	970,00	2638,25	,000*
K	60	3,72	0,92	3,60	2,20	6,00	3,00	4,10	,074
Na	60	138,88	9,01	139,00	119,00	162,00	132,50	144,50	,451
Ca	60	2,09	0,18	2,05	1,70	2,50	1,98	2,25	,069
trigliceridi	60	3,94	4,35	2,55	0,89	28,00	1,73	4,38	,002
kolesterol	60	5,92	1,90	5,70	2,50	12,00	4,70	7,15	,578
proteini	60	57,91	6,43	58,65	45,00	75,90	52,50	62,75	,853
albumini	60	37,16	6,55	38,95	25,00	50,20	31,93	40,83	,098
globulini	60	28,74	3,08	28,65	20,00	40,00	28,00	30,20	,046

* P<0,001

U prikazanoj tablici, učinjenih biokemijskih parametara pri prijemu, u statističkom skupu od 34 praćena biokemijska parametara, prevladava 13 patoloških parametara: CRP, L, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, kreatinin, AMS, AMU, Ca, trigliceridi.

4.1.4. SVI ISPITANICI, BIOKEMIJSKI PARAMETRI NAKON 48 H

Tablica 7: SVI ISPITANICI, biokemijski parametri nakon 48h

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	max	25%	75%	KSp
CRP	60	92,11	83,91	40,75	10,00	279,00	22,25	186,75	,000*
SE	60	47,95	29,95	37,50	10,00	106,00	23,00	77,50	,074
L	60	14,69	6,21	12,15	2,98	29,00	10,23	19,58	,014
E	60	4,14	0,70	4,11	2,78	5,60	3,78	4,64	,664
Hgb	60	122,60	16,58	122,50	76,00	150,00	112,00	138,00	,705
Htc	60	0,36	0,07	0,34	0,21	0,54	0,30	0,41	,098
Trb	60	195,97	87,04	200,50	54,00	389,00	113,25	266,50	,276
PO2	60	9,09	1,15	9,00	7,00	12,60	8,53	9,30	,021
SaO2	59	0,90	0,06	0,91	0,76	0,99	0,87	0,94	,062
pH	60	7,38	0,07	7,38	7,25	7,51	7,32	7,43	,266
HCO3	60	20,35	5,03	22,00	9,00	29,00	16,25	24,00	,033
višak baza	60	-0,87	4,43	0,50	-14,00	6,00	-4,00	2,00	,002
PV	60	0,75	0,22	0,79	0,29	1,00	0,57	0,98	,231
fibrinogen	60	2,56	0,68	2,65	1,09	3,87	2,10	3,08	,195
D-dimer	60	0,71	1,02	0,10	0,00	5,00	0,00	1,23	,000
bilirubin	60	50,32	30,65	39,50	16,00	134,00	28,00	69,50	,064
AST	60	114,67	164,74	47,00	12,00	910,00	31,00	139,50	,000*
ALT	60	111,82	149,36	60,50	18,00	1020,00	32,75	141,75	,000*
ALP	60	178,38	80,07	153,00	100,00	543,00	120,25	212,50	,080
GGT	60	280,77	338,66	84,00	21,00	1500,00	43,00	498,00	,000*
LDH	60	263,90	66,83	243,00	145,00	450,00	221,50	298,00	,045
GUK	60	11,29	5,59	8,90	5,60	28,00	7,00	15,05	,003
ureja	60	9,26	3,19	9,55	3,80	17,40	6,43	11,00	,316
kreatinin	060	187,92	127,07	123,00	75,00	648,00	98,00	276,25	,001
AMS	6	492,67	380,51	400,00	98,00	1672,00	198,50	733,75	,135
AMU	6	1005,97	1179,41	665,50	342,00	8900,00	495,25	1023,00	,000*
K	6	4,06	0,90	4,00	2,60	6,00	3,43	4,58	,285
Na	6	138,98	6,35	140,00	123,00	150,00	137,00	143,00	,016
Ca	60	2,07	0,23	1,98	1,76	2,50	1,89	2,24	,007
trigliceridi	60	3,25	2,87	2,10	1,00	16,00	1,63	3,98	,001
kolesterol	60	5,09	1,46	4,95	2,30	9,00	4,00	5,90	,634
proteini	60	56,52	5,41	56,00	45,00	69,00	52,00	61,00	,433
albumini	60	35,94	6,24	37,15	23,70	49,50	30,78	40,00	,686
globulini	60	28,72	1,78	29,20	23,00	32,00	28,23	30,00	,041

* P<0,001

U prikazanoj tablici, od 34 praćena biokemijskih parametara, 48 sati po prijemu, u statističkom skupu izdvojeno je 11 patoloških parametara. To su : CRP,SE, Hgb,AST, ALT, ALP, GGT, LDH, AMS, AMU, kreatinin.

4.1.5. SKUPINE BOLESNIKA PREMA TEŽINI KLINIČKE SLIKE

4.1.5.1. Laka klinička slika, opći numerički podaci

Tablica 8: Laka klinička slika, opći numerički podaci

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	max	25%	75%	KSp
Dob	36	60,58	16,7	63,50	18	83	50,00	74,25	,925
BMI	36	24,96	4,17	25	18,5	38,0	22	27	,529
Dužina liječenja (dani)	36	4,31	1,09	4,00	3	8	4,00	5,00	,008
Apache skor 24h	36	5,92	1,87	5,00	4	9	4,00	7,00	,071
Apache skor 48h	36	5,78	2,21	5,00	3	11	4,00	7,00	,059

Iz tablice 8,vidljivo je da je u grupi od 36 bolesnika s lakom kliničkom slikom AP, prosječna dob bila 60,58 sa SD 16,7. Najmlađi bolesnik je imao 18 godina a najstariji 83. U ovoj grupi bolesnika BMI bio je prosječno 24.96, sa SD 4.17, te minimalnim i maksimalnim vrijednostima od 18.5 i 38.0. Dužina liječenja u JIL-u, bolesnika s lakom kliničkom slikom AP ,bila je 4.31 dan, SD 1.09, s minimalnim i maksimalnim vrijednostima od 3 i 8 dana. Prosječna vrijednost APACHE II sustava bodova unutar 24 i 48 sati bili su u ovoj grupi bolesnika 5,92 boda odnosno 5,78 boda.

4.1.5.2. Laka klinička slika, biokemijski parametri pri prijemu

Tablica 9: Laka klinička slika, biokemijski parametri pri prijemu

	N	\bar{x}	SD	Med	min	max	25%	75%	KSp
CRP	36	39,22	15,85	34,00	12	78	28,75	52,50	,339
SE	36	32,19	12,95	31,00	12	65	22,25	42,75	,765
L	36	14,02	2,57	14,15	9,0	18,3	12,05	16,15	,481
E	36	4,52	0,81	4,31	3,02	6,03	3,98	4,90	,394
Hgb	36	138,81	16,62	138,00	98	167	132,00	149,75	,371
Htc	36	0,45	0,09	0,43	,29	,67	0,39	0,49	,568
Trb	36	239,31	80,91	231,00	101	431	201,25	298,75	,391
PO2	36	9,55	0,83	9,20	8,17	11,00	9,00	10,25	,035
SaO2	36	0,93	0,03	0,93	,87	,98	0,90	0,96	,882
pH	36	7,39	0,05	7,39	7,28	7,50	7,35	7,43	,635
HCO3	36	22,39	2,59	22,55	18,0	28,3	20,48	24,00	,886
višak baza	36	0,41	1,81	0,50	-3,0	5,0	-0,50	1,08	,292
PV	36	0,89	0,11	0,90	,61	1,00	0,78	1,00	,042
fibrinogen	36	2,74	0,63	2,75	1,30	4,00	2,33	3,00	,715
D-dimer	36	0,15	0,20	0,10	,00	,89	0,01	0,20	,015
bilirubin	36	41,52	18,57	35,50	14	103	31,00	51,75	,217
AST	36	58,81	33,14	45,00	29	156	34,50	65,00	,037
ALT	36	75,69	59,62	54,00	34	341	43,50	84,50	,027
ALP	36	153,42	48,09	132,00	98	256	112,00	197,75	,078
GGT	36	96,58	71,78	66,00	21	340	46,75	131,25	,071
LDH	36	280,72	61,21	250,00	169	362	232,50	350,00	,008
GUK	36	9,66	1,54	10,10	6,7	12,5	8,75	10,80	,504
ureja	36	5,50	1,86	5,30	3,0	12,0	4,00	6,58	,433
kreatinin	36	114,94	25,18	122,00	67	187	89,25	128,75	,623
AMS	36	1325,42	906,74	1100,00	239	4563	881,25	1312,25	,003
AMU	36	2279,78	2195,28	1200,00	450	9867	980,00	2840,25	,036
K	36	3,87	0,75	3,95	2,2	5,0	3,03	4,45	,611
Na	36	141,03	4,88	142,50	129	150	139,00	144,50	,337
Ca	36	2,16	0,16	2,10	1,89	2,46	2,01	2,30	,212
trigliceridi	36	2,34	1,16	1,95	1,00	6,00	1,61	2,98	,059
kolesterol	36	5,14	1,12	5,20	3,0	7,8	4,08	5,98	,826
proteini	36	60,53	5,18	60,50	51,0	75,9	56,65	65,00	,933
albumini	36	40,26	4,86	39,80	29,3	50,2	38,50	42,45	,174
globulini	36	28,53	2,29	28,60	22,0	32,0	28,00	30,15	,163

U tablici 9, prikazani su biokemijski parametri učinjeni pri prijemu u 36 (60%) bolesnika s lakom kliničkom slikom AP.

Od prikazana 34 praćena biokemijska parametra, u statističkom skupu izdvojeno je 10 parametara umjereno povećanih vrijednosti: CRP, SE, L, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, AMS, AMU.

4.1.5.3. Laka klinička slika, biokemijski parametri 48h po prijemu

Tablica 10 : Laka klinička slika, biokemijski parametri 48 h po prijemu bolesnika

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	Max	25%	75%	KSp
CRP	36	30,46	14,74	28,00	10	89	21,00	38,00	,499
SE	36	27,19	11,02	26,00	10	49	18,25	35,75	,849
L	36	10,91	1,96	10,70	7,8	16,2	9,80	11,90	,681
E	36	4,23	0,67	4,20	2,98	5,60	3,90	4,71	,846
Hgb	36	125,75	14,38	125,50	101	150	112,75	138,00	,715
Htc	36	0,36	0,07	0,33	,28	,53	0,30	0,43	,118
Trb	36	214,69	72,25	210,50	97	389	153,00	274,75	,407
PO2	36	9,68	1,00	9,25	8,87	12,60	9,00	9,95	,005
SaO2	36	0,93	0,03	0,92	,89	,99	0,91	0,94	,162
pH	36	7,42	0,04	7,41	7,32	7,50	7,38	7,45	,499
HCO3	36	23,08	2,17	23,00	19,0	29,0	22,00	24,00	,259
višak baza	36	1,49	1,55	1,00	-2,0	5,0	0,50	2,00	,199
PV	36	0,90	0,11	0,96	,57	1,00	0,81	1,00	,091
fibrinogen	36	2,71	0,54	2,75	1,70	3,87	2,23	3,10	,764
D-dimer	36	0,06	0,10	0,01	,00	,42	0,00	0,10	,008
bilirubin	36	31,15	13,14	29,00	16	80	21,00	34,00	,124
AST	36	36,11	16,97	33,00	12	87	23,00	40,50	,140
ALT	36	45,47	24,15	39,50	18	123	31,00	53,25	,090
ALP	36	132,22	23,80	127,00	100	189	112,50	148,75	,510
GGT	36	60,00	35,68	45,50	21	187	37,00	77,50	,179
LDH	36	246,72	55,43	231,00	145	342	211,25	298,00	,070
GUK	36	7,83	2,18	7,40	5,6	18,0	6,33	8,90	,336
ureja	36	8,03	3,13	8,00	3,8	14,8	5,00	10,80	,490
kreatinin	36	107,03	24,15	101,00	75	192	89,00	120,75	,733
AMS	36	499,69	396,45	431,50	98	1672	174,75	597,25	,205
AMU	36	844,97	571,83	661,50	398	3412	487,00	1010,00	,067
K	36	4,08	0,53	4,00	2,6	5,0	3,80	4,50	,296
Na	36	141,08	2,89	141,00	135	148	139,25	143,00	,394
Ca	36	2,16	0,23	2,21	1,87	2,50	1,97	2,37	,040
trigliceridi	36	2,05	0,94	1,90	1,00	4,70	1,33	2,70	,026
kolesterol	36	4,64	0,81	4,80	2,9	6,0	4,00	5,18	,533
proteini	36	59,09	4,84	60,00	49,0	69,0	55,25	62,00	,334
albumini	36	39,14	5,12	38,90	26,6	49,5	36,78	40,83	,314
globulini	36	28,76	1,83	29,30	23,0	32,0	28,10	30,00	,233

U tablici 10, u prikazanim biokemijskim parametrima učinjenim nakon 48 sati po prijemu bolesnika s lakom kliničkom slikom AP, od 34 praćena biokemijska parametra, u statističkom uzorku dominiraju samo 3 parametra čije su vrijednosti nešto iznad gornje granice normale od zadanih vrijednosti. To su samo: CRP, AMS, AMU. Ostali kontrolirani parametri bili su u granici normale.

4.1.5.4. Teška klinička slika, opći numerički podaci

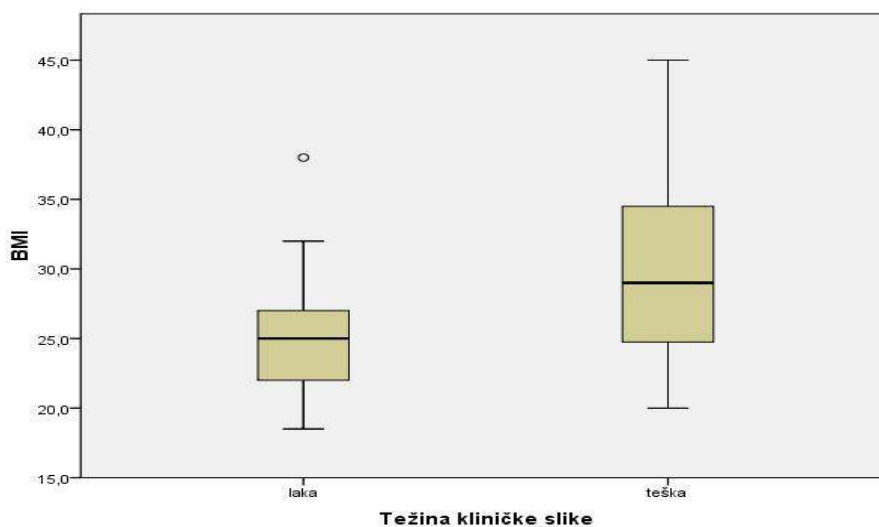
Tablica 11: Teška klinička slika, opći numerički podaci

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	Max	25%	75%	KSp
Dob	24	53,54	11,945	54,50	37	90	45,00	58,75	,829
BMI	24	29,438	6,1597	29,000	20,0	45,0	24,625	34,750	,625
Dužina liječenja	24	11,75	6,536	11,50	3	26	5,50	16,50	,452
Apache skor 24h	24	13,88	5,059	12,50	7	25	10,00	18,25	,217
Apache skor 48h	24	23,63	4,679	23,50	14	32	21,00	28,00	,875

Iz tablice 11, vidi se da je u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom bilo 24 bolesnika (40%), prosječne dobi 53,54 godine, SD 11, 945 (ova skupina bolesnika bila je 7,3 godine mlađa od skupine bolesnika s lakom kliničkom slikom) s najmlađim bolesnikom od 37 godina i najstarijim od 90. U ovoj grupi bolesnika, izmjeren BMI iznosio je 29,438, SD 6,1597, s najnižim i najvišim vrijednostima od 20,0 i 45,0. Dužina liječenja ovih bolesnika u JIL-u iznosila je 11,75 dana, SD 6,536, s najmanjim i najdužim boravkom od 3 i 26 dana. Prosječna vrijednost APACHE II sustava bodova nakon 24 sata, bila je u ovoj grupi bolesnika 13,88 boda, s minimalnim i maksimalnim vrijednostima od 7 i 25 boda. Za razliku od ovih vrijednosti, APACHE II sustav bodova je nakon 48 sati u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom iznosio prosječno 23,63 boda , s minimalnim i maksimalnim vrijednostima od 14 i 32 boda.

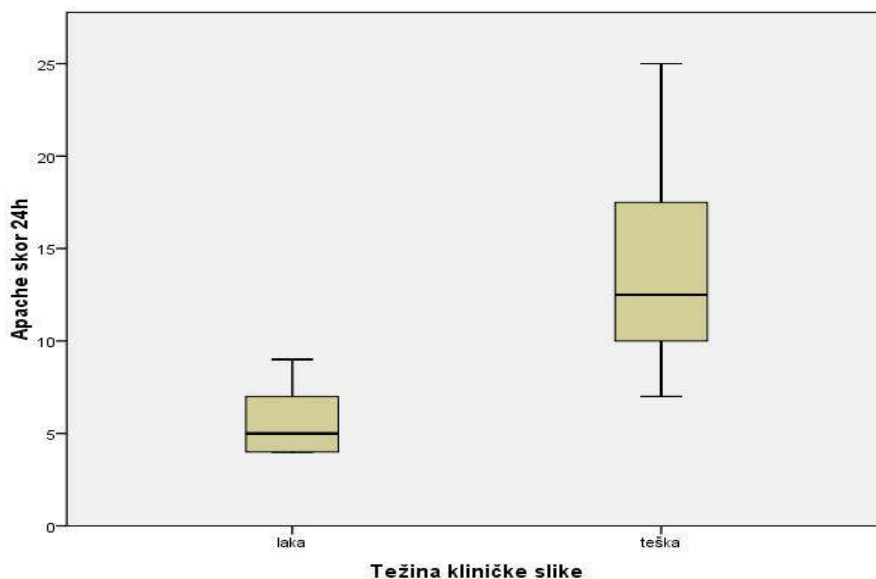
Razdioba bolesnika na laku i tešku kliničku sliku AP, obzirom na dob, pokazuje da je dob bolesnika s lakim AP, između 60 i 80 godina, a bolesnici s teškim AP su u dobi između 40 i 60 godina.

Grafikon 11 : Razdioba bolesnika na laku i tešku kliničku sliku prema BMI



Iz grafikona 11, vidi se da su bolesnici s teškim AP, imali BMI 29,48 dok su oni s lakim AP imali BMI 24,96.

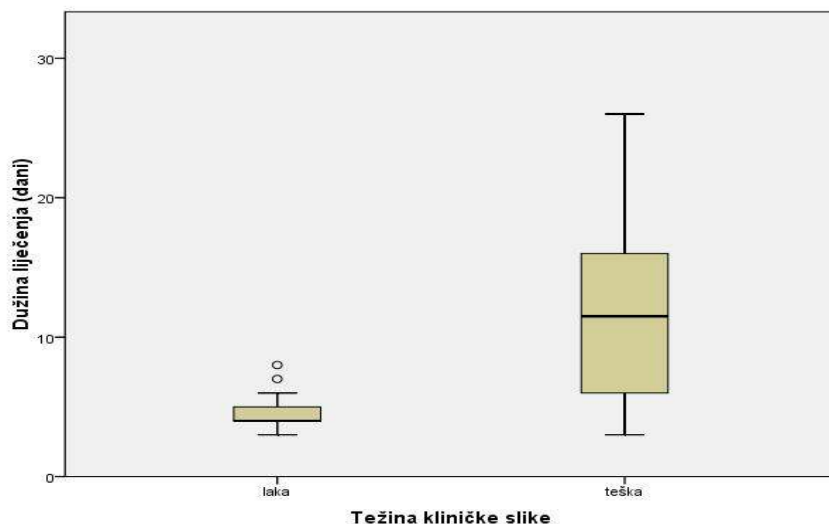
Grafikon 12: Razdioba bolesnika na tešku i laku kliničku sliku prema APACHE II sustavu bodova, pri prijemu bolesnika na Kliniku



Iz grafikona 12, vidi se da su bolesnici s teškim AP, 24 sata po prijemu, imali prosječnu vrijednost APACHE II 13,88 boda a što je znatno više od grupe bolesnika s lakim AP, koji su imali prosječnu vrijednost APACHE II, 9,10 boda.

Za razliku od ovih vrijednosti, APACHE II sustav bodova je 48 sati po prijemu, u bolesnika s teškim AP iznosio prosječno 23,63 boda, dok je u grupi bolesnika s lakim AP iznosio 5,92 boda.

Grafikon 13: Razdioba bolesnika na laku i tešku kliničku sliku prema dužini liječenja bolesnika u JIL-u



Iz grafikona 13, vidljivo je da je dužina liječenja bolesnika s teškim AP u JIL-u ,bila produžena u odnosu na bolesnike s lakim AP i iznosila je 11,75 dana, dok su bolesnici s lakim AP liječeni u JIL-u 7,28 dana.

4.1.5.5. Teška klinička slika, biokemijski parametri pri prijemu

Iz tablice 12, u kojoj su prikazana 34 praćena biokemijska parametra pri prijemu, u grupi od 24 (40%) bolesnika s teškom kliničkom slikom AP, u statističkom uzorku izdvojeno je 18 patoloških parametara. To su : CRP, SE, L, PO2, D-dimeri, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, GUK, kreatinin, AMS, AMU, Ca, trigliceridi i kolesterol.

Svi navedeni parametri ove grupe bolesnika s teškim AP su izrazito povišeni u odnosu na grupu bolesnika s lakom kliničkom slikom.

Tablica 12: Teška klinička slika, biokemijski parametri pri prijemu

	N	\bar{x}	SD	Med	min	max	25%	75%	KSp
CRP	24	99,50	38,55	91,50	32	169	69,25	130,00	,945
SE	24	65,00	20,70	67,00	31	120	46,50	78,00	,869
L	24	17,21	3,51	17,15	11,0	23,0	16,00	19,00	,599
E	24	4,79	0,98	4,94	2,98	6,50	4,05	5,83	,862
Hgb	24	140,79	22,90	149,00	98	167	115,50	159,75	,265
Htc	24	0,50	0,11	0,48	,32	,67	0,39	0,62	,671
Trb	24	253,33	141,33	224,50	89	512	115,00	383,50	,270
PO2	24	8,44	1,74	9,00	,87	10,00	8,15	9,00	,039
SaO2	24	0,89	0,03	0,90	,78	,93	0,89	0,91	,019
pH	24	7,33	0,05	7,32	7,23	7,43	7,29	7,38	,846
HCO3	24	16,67	4,43	17,50	9,0	24,0	13,00	20,75	,710
višak baza	24	-3,85	4,25	-2,75	-12,0	2,0	-6,00	-1,00	,847
PV	24	0,64	0,16	0,67	,34	,89	0,54	0,78	,665
fibrinogen	24	3,14	1,20	3,01	1,00	5,00	2,15	4,00	,425
D-dimer	24	1,54	1,33	1,00	,10	5,30	0,51	2,48	,143
bilirubin	24	70,08	25,55	67,00	34	117	46,75	89,00	,549
AST	24	180,33	85,14	247,50	54	278	87,50	250,00	,016
ALT	24	207,13	93,79	187,00	67	388	103,75	303,25	,703
ALP	24	221,58	50,75	220,50	127	327	192,00	237,75	,341
GGT	24	649,25	355,77	654,50	112	1265	300,25	945,00	,843
LDH	24	321,13	82,61	349,00	127	560	264,75	350,75	,126
GUK	24	15,78	4,85	15,80	9,0	28,0	11,23	18,78	,993
ureja	24	7,62	2,77	8,00	3,6	12,0	5,00	9,85	,718
kreatinin	24	182,46	41,18	189,00	87	239	140,50	226,50	,500
AMS	24	1238,67	1055,56	828,50	230	4589	564,50	1822,25	,074
AMU	24	2127,46	2568,51	1055,00	400	10987	897,00	1816,00	,003
K	24	3,50	1,11	3,00	2,4	6,0	2,83	3,75	,058
Na	24	135,67	12,41	131,50	119	162	125,25	144,50	,268
Ca	24	1,99	0,16	1,98	1,70	2,50	1,89	2,02	,152
trigliceridi	24	6,35	6,03	4,40	,89	28,00	2,63	7,33	,079
kolesterol	24	7,10	2,22	7,90	2,5	12,0	5,20	8,75	,533
proteini	24	53,99	6,20	52,90	45,0	69,0	49,25	57,50	,522
albumini	24	32,50	6,02	31,20	25,0	49,0	28,63	35,23	,465
globulini	24	29,05	4,02	28,85	20,0	40,0	27,63	30,88	,393

4.1.5.6. Teška klinička slika

Tablica 13: Teška klinička slika, biokemijski parametri 48 h po prijemu

	N	\bar{x}	SD	Med	Min	max	25%	75%	KSp
CRP	24	184,58	53,48	189,00	56	279	154,75	222,25	,287
SE	24	79,08	20,74	86,00	32	106	65,50	96,50	,317
L	24	20,37	6,07	21,25	3,0	29,0	17,05	23,75	,934
E	24	4,00	0,74	4,01	2,78	5,23	3,31	4,63	,837
Hgb	24	117,88	18,74	121,50	76	143	101,50	133,50	,834
Htc	24	0,35	0,07	0,35	,21	,54	0,30	0,41	,981
Trb	24	167,88	100,59	120,50	54	380	90,75	257,75	,216
PO2	24	8,21	0,75	7,83	7,00	9,80	7,80	8,88	,114
SaO2	23	0,84	0,05	0,86	,76	,91	0,78	0,88	,412
pH	24	7,33	0,07	7,30	7,25	7,51	7,28	7,37	,234
HCO3	24	16,25	5,34	16,00	9,0	29,0	12,00	20,50	,705
višak baza	24	-4,40	5,01	-4,75	-14,0	6,0	-8,00	-0,75	,441
PV	24	0,53	0,15	0,50	,29	,87	0,40	0,65	,798
fibrinogen	24	2,32	0,79	2,40	1,09	3,80	1,65	3,00	,409
D-dimer	24	1,68	1,01	1,70	,21	5,00	0,98	2,30	,839
bilirubin	24	79,08	26,62	77,00	41	134	55,00	93,00	,789
AST	24	232,50	212,21	177,50	54	910	98,00	233,25	,036
ALT	24	211,33	197,78	166,00	63	1020	103,75	228,00	,059
ALP	24	247,63	85,12	224,50	143	543	189,25	286,50	,361
GGT	24	611,92	318,69	575,00	87	1500	352,25	780,00	,989
LDH	24	289,67	75,01	272,50	198	450	239,25	298,00	,106
GUK	24	16,48	5,12	16,15	8,0	28,0	12,10	20,63	,926
ureja	24	11,10	2,30	11,00	6,3	17,4	9,63	12,20	,386
kreatinin	24	309,25	122,17	316,50	119	648	222,75	386,50	,648
AMS	24	482,13	363,37	324,00	112	1340	204,75	762,50	,140
AMU	24	1247,46	1723,14	666,50	342	8900	501,75	1395,00	,027
K	24	4,04	1,28	3,55	2,7	6,0	2,93	5,75	,161
Na	24	135,83	8,58	137,00	123	150	128,25	144,50	,504
Ca	24	1,93	0,13	1,89	1,76	2,23	1,81	1,99	,350
trigliceridi	24	5,03	3,78	4,00	1,00	16,00	2,25	5,60	,092
kolesterol	24	5,76	1,93	5,95	2,3	9,0	4,20	7,40	,616
proteini	24	52,65	3,65	53,00	45,0	61,0	50,00	54,00	,676
albumini	24	31,14	4,47	30,35	23,7	38,9	28,03	34,80	,956
globulini	24	28,66	1,74	29,00	24,0	30,5	28,23	30,00	,113

Iz tablice 13, vidljivo je, da je od 34 praćena biokemijska parametra 48 sati po prijemu, u grupi 24 (40%) bolesnika s teškom kliničkom slikom AP, u statističkom uzorku izdvojeno 15 parametara s izrazito povišenim vrijednostima. To su: CRP, SE, L, Hgb, PO2, bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, GUK, kreatinin, AMS, AMU, Ca.

U grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom, biokemijski parametri učinjeni nakon 48 sati po prijemu u komparaciji s nalazima kod prijema su izrazito patološki i prediktori su izrazito lošeg ishoda bolesti.

4.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU SKUPINA KONTINUIRANIH I ORDINALNIH VARIJABLI

4.2.1. Usporedba općih nezavisnih varijabli

Tablica 14 : Usporedba općih nezavisnih varijabli

	d.f.	T-test	Mann-Whitney	P
Dob	58	1,78	/	0,08
BMI	58	-3,12	/	0,004
Dužina liječenja (dani)	/	/	100,5	<0,001

Numeričke varijable testirane su na normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnovim testom uz razinu signifikantnosti od 95%. Varijable, dob, BMI i dužina liječenja u JIL-u nisu normalno distribuirane pa je za testiranje tih varijabli korišten Mann-Whitney test, te se pri razini signifikantnosti od 95%, varijable BMI i dužina liječenja razlikuju u bolesnika s lakom i teškom kliničkom slikom.

4.2.2. Usporedba biokemijskih parametara pri prijemu

Tablica 15: Usporedba biokemijskih parametara pri prijemu

	T-test (d.f.=58)	Mann-Whitney	P
CRP	/	53,5	,000
SE	-7,56	/	,000
L	-4,06	/	,000
E	-1,17	/	,246
Hgb	-0,39	/	,698
Htc	-2,08	/	,041
Trb	-0,49	/	,627
PO2	/	193,5	,000
SaO2	/	155,5	,000
pH	4,53	/	,000
HCO3	6,31	/	,000
višak baza	5,36	/	,000
PV	/	93,5	,000
fibrinogen	-1,72	/	,092
D-dimer	/	48,0	,000
bilirubin	-5,02	/	,000
AST	/	68,0	,000
ALT	/	66,5	,000
ALP	-5,26	/	,000
GGT	/	29,5	,000
LDH	/	282,0	,022
GUK	/	99,5	,000
ureja	-3,55	/	,001
kreatinin	-7,89	/	,000
AMS	/	332,5	,133
AMU	/	356,0	,251
K	1,55	/	,127
Na	2,34	/	,023
Ca	4,03	/	,000
trigliceridi	/	151,5	,000
kolesterol	-4,53	/	,000
proteini	4,42	/	,000
albumini	5,50	/	,000
globulini	/	399,5	,623

Iz tablice 15, vidljivo je, da testiranjem razlika između skupina varijabli koje se odnose na nalaze biokemijskih parametara pri prijemu, za skupine bolesnika s teškom i lakom kliničkom slikom AP pri razini signifikantnosti od 95%, varijable čija je P vrijednost < 0.05 , razlikuju se za bolesnike prema težini kliničke slike. Rezultati Mann-Whitney testa pokazuju kako ta skupina varijabli uključuje: CRP, SE, L, PO2, SaO2, pH art.krvi, HCO3, višak baza,

PV, D-dimere, bilirubin, AST, ALT, GGT, GUK, ureju, kreatinin, kalcij, trigliceride, kolesterol, proteine i albumine.

4.2.3. Usporedba biokemijskih parametara 48h po prijemu

Tablica 16: Usporedba biokemijskih parametara 48h po prijemu

	T-test (d.f.=58)	Mann-Whitney	P
CRP	/	2,0	,000*
SE	-12,61	/	,000*
L	/	55,5	,000*
E	1,29	/	,203
Hgb	1,84	/	,071
Htc	0,32	/	,753
Trb	2,10	/	,040
PO2	/	78,0	,000*
SaO2	8,92	/	,000*
pH	5,92	/	,000*
HCO3	/	108,5	,000*
višak baza		132,5	,000*
PV	10,83	/	,000*
fibrinogen	2,30	/	,025
D-dimer	/	4,0	,000*
bilirubin	-9,27	/	,000*
AST	/	10,5	,000*
ALT	/	20,0	,000*
ALP	-7,72	/	,000*
GGT	/	7,0	,000*
LDH	/	264,0	,011
GUK	/	38,5	,000*
ureja	-4,12	/	,000*
kreatinin	/	17,0	,000*
AMS	0,17	/	,863
AMU	/	386,5	,492
K	0,17	/	,867
Na	/	286,5	,028
Ca	/	165,5	,000*
trigliceridi	/	141,0	,000*
kolesterol	-3,10	/	,003
proteini	5,55	/	,000*
albumini	6,23	/	,000*
globulini	/	415,0	,797

*P<0,001

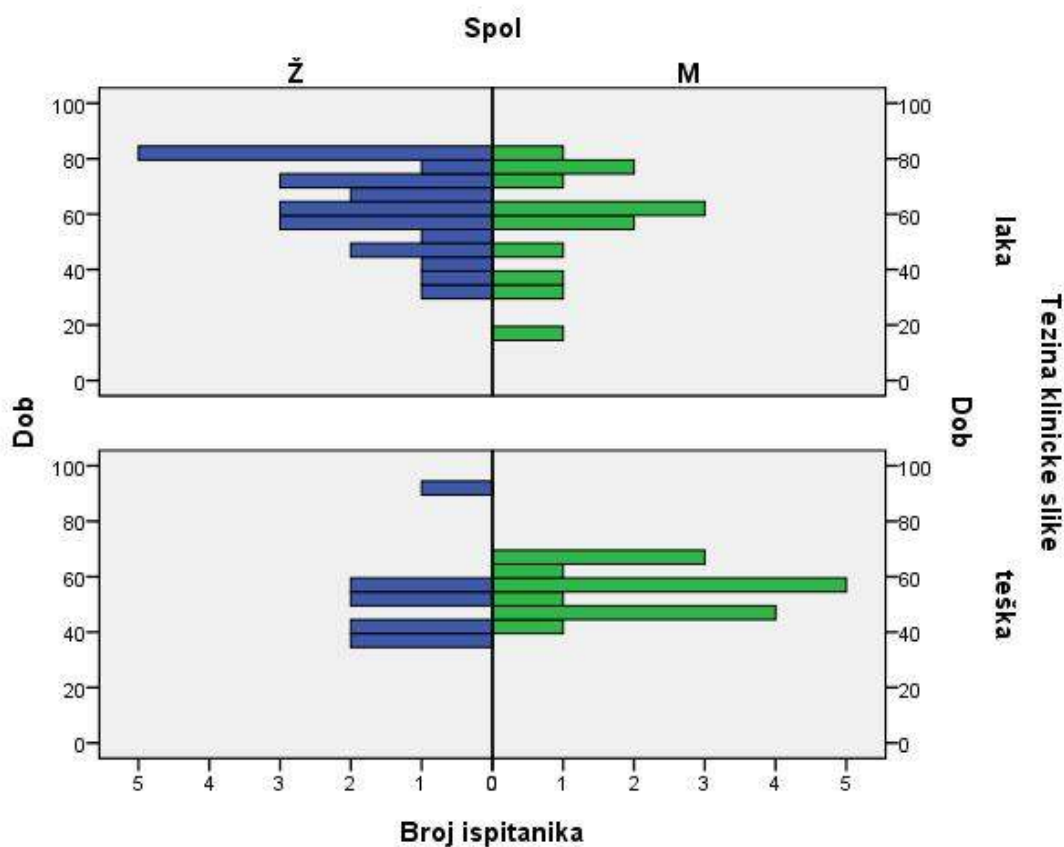
Iz tablice 16, vidljivo je, da se testiranjem razlika između skupina varijabli koje se odnose na biokemijske parametre nakon 48 sati po prijemu, za skupine bolesnika s lakom i teškom

kliničkom slikom, pri razini signifikantnosti od 95%, varijable čija je P vrijednost $<0,05$, razlikuju za bolesnike s obzirom na vrste kliničke slike. Rezultati Mann Whitney testom, pokazuju kako ta skupina varijabli uključuje : CRP, SE, L, PO₂, SaO₂, pH art. krvi, HCO₃, višak baza, PV, D-dimere, bilirubin, AST, ALT,GGT, LDH,GUK, ureju, kreatinin, kalcij, trigliceride, kolesterol, proteine i albumine.

Temeljem iznijetog, vidljivo je, da u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom nema značajne razlike u biokemijskim parametrima kod prijema i nakon 48 sati.

4.3.0. Usporedbe kategorijskih podataka

Grafikon 14: Razdioba bolesnika na tešku i laku kliničku sliku obzirom na dob i spol



Na grafikonu 14, vidljivo je da je teška klinička slika utvrđena većinom u bolesnika između 40 i 60 godina, a laka klinička slika u bolesnika između 60 i 90 godina. Teški AP imali su muškarci u dobi od 40-70 godina i žene u dobi od 35-60 godina.

Tablica 17: Usporedba kategorijskih podataka

		Težina kliničke slike		P vrijednost (Fisher)
		laka	teška	
Spol	Ž	23	9	0,065
	M	13	15	
Etiologija	kolelitijaza	25	5	<0,001
	alkoholizam	4	16	
	idiopatski	7	3	
Ranson skor pri prijemu	2	27	3	<0,001
	3	9	17	
	4	0	3	
	5	0	1	
Ranson skor 48h	2	21	0	<0,001
	3	14	0	
	4	1	7	
	5	0	13	
	6	0	4	
CVT pri prijemu	nizak	21	10	<0,001
	u granicama normale	14	2	
	visok	1	12	
CVT 24h	nizak	10	4	<0,001
	u granicama normale	24	5	
	visok	2	15	
CVT 48h	nizak	3	5	<0,001
	u granicama normale	31	3	
	visok	2	16	
CVT 72h	nizak	2	3	<0,001
	u granicama normale	33	6	
	visok	1	15	
CVT 7. Dan	nizak	0	0	1
	u granicama normale	1	0	
	visok	0	1	
diureza 24h	uredna	20	9	0,197
	oligurija	16	15	
	anurija	0	0	
diureza 48h	uredna	28	2	<0,001
	oligurija	8	19	
	anurija	0	3	
diureza 72h	uredna	33	4	<0,001
	oligurija	3	11	
	anurija	0	9	
diureza 7. Dan	uredna	3	2	0,429
	oligurija	0	0	
	anurija	0	2	

		Težina kliničke slike		P vrijednost (Fisher)
		laka	teška	
Sekvestracija tekućine 24h	do 2 L	36	19	0,008
	2-4 L	0	5	
	više od 4 L	0	0	
Sekvestracija tekućine 48h	do 2 L	36	12	<0,001
	2-4 L	0	8	
	više od 4 L	0	4	
Sekvestracija tekućine 72h	do 2 L	36	12	<0,001
	2-4 L	0	7	
	više od 4 L	0	5	
Sekvestracija tekućine 7. Dan	do 2 L	0	1	/
	2-4 L	0	0	
	više od 4 L	0	0	
EKG	uredan nalaz	31	13	0,008
	poremećaj ritma	5	11	
Rtg pluća pri prijemu	uredan nalaz	36	8	<0,001
	lijevostrani pleuralni izljev	0	14	
	zastojne promjene	0	2	
	ARDS	0	0	
Rtg pluća 2. Dan	uredan nalaz	29	0	<0,001
	lijevostrani pleuralni izljev	7	15	
	zastojne promjene	0	9	
	ARDS	0	0	
Rtg pluća 7. Dan	uredan nalaz	27	0	<0,001
	lijevostrani pleuralni izljev	8	9	
	zastojne promjene	1	4	
	ARDS	0	5	
UZV kolelitijaza 24h	bez kolelitijaze	12	17	0,008
	kolelitijaza	24	7	
UZV pankreatitis 24h	bez pankreatitisa	5	0	<0,001
	intersticijski pankreatitis	31	15	
	nekrotični pankreatitis s lokalnim nekrozama	0	8	
	nekrotični pankreatitis sa širenjem na okolne organe	0	1	
UZV kolelitijaza 5. Dan	bez kolelitijaze	13	16	0,06
	kolelitijaza	23	5	

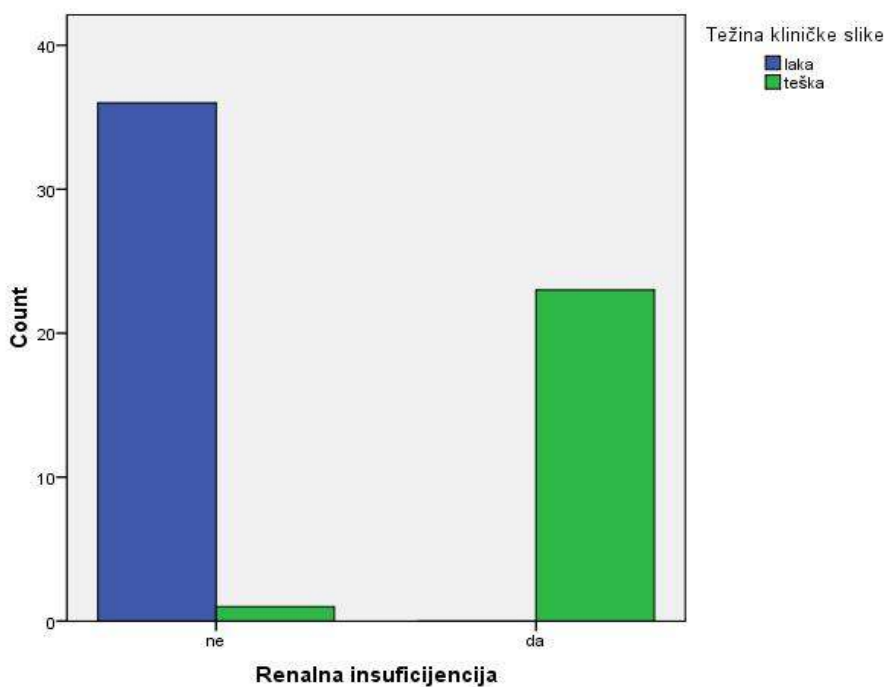
		Težina kliničke slike		P vrijednost (Fisher)
		laka	teška	
UZV nekroza 5. Dan	bez pankreatitisa	0	1	<0,001
	intersticijski pankreatitis	35	0	
	nekrotični pankreatitis s lokalnim nekrozama	1	16	
	nekrotični pankreatitis sa širenjem na okolne organe	0	4	
UZV kolelitijaza 7. Dan	bez kolelitijaze	13	14	0,011
	kolelitijaza	23	5	
UZV pankreatitis 7. Dan	bez pankreatitisa	16	1	<0,001
	intersticijski pankreatitis	19	0	
	nekrotični pankreatitis s lokalnim nekrozama	1	4	
	nekrotični pankreatitis sa širenjem na okolne organe	0	14	
Balthazar skor prema CT-u 48h	A	0	0	<0,001
	B	23	0	
	C	12	4	
	D	0	19	
	E	0	1	
Balthazar skor prema CT-u 7. Dan	A	16	0	<0,001
	B	18	0	
	C	1	0	
	D	0	4	
	E	0	14	
Kirurški zahvat	ne	35	10	<0,001
	da	1	14	
Apsces	ne	36	23	0,4
	da	0	1	
Pseudocista	ne	36	16	<0,001
	da	0	8	
Sepsa	ne	36	2	<0,001
	da	0	21	
Dijabetes	ne	36	3	<0,001
	da	0	21	

		Težina kliničke slike		P vrijednost (Fisher)
		laka	teška	
ARDS	ne	36	14	<0,001
	da	0	10	
Renalna insuficijencija	ne	36	1	<0,001
	da	0	23	
MOF	ne	36	11	<0,001
	da	0	13	
Smrt pacijenta	ne	36	11	<0,001
	da	0	13	

Usporedbe kategorijskih podataka između skupina varijabli koje se odnose na laku i tešku kliničku sliku AP, pri razini signifikantnosti od 95%, varijable čija je P vrijednost $P < 0.005$, prediktori su teške kliničke slike. To su: alkohol kao etiološki čimbenik AP, CVT mjereno pri dolasku, nakon 24, 48 i 72 sata, diureza nakon 48 i 72 sata, sekvestracija tekućine nakon 48 i 72 sata, Rtg pluća i srca pri dolasku te drugog i sedmog dana, UZV nakon 24 sata te peti i sedmi dan, CECT - Balthazar sustav bodova mjereno nakon 48 sati te sedmi dan po prijemu, kirurški zahvat, te sve komplikacije AP, izuzevši apsces.

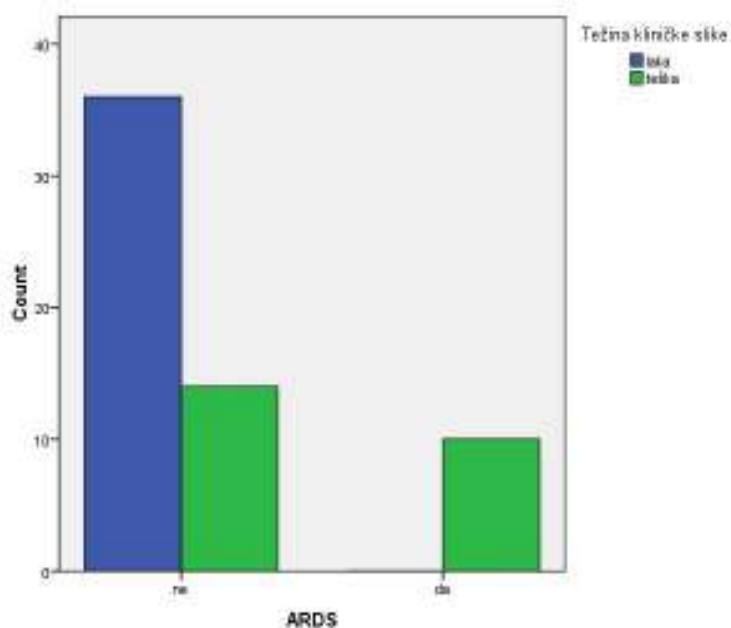
U odnosu na komplikacije AP, u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom, 8 bolesnika je razvilo pseudocistu. Sepsu je imao 21 bolesnik u grupi teških pankreatitisa a također je i dijabetes bio utvrđen kod 21 bolesnika s teškom kliničkom slikom. U grupi bolesnika s lakšom kliničkom slikom AP, niti jedan bolesnik nije imao navedene komplikacije. U gotovo svih bolesnika s teškom kliničkom slikom AP, razvila se je renalna insuficijencija različitog stupnja. 13 bolesnika iz grupe bolesnika s teškim AP imalo je multiorgansko zakazivanje organa, i svih 13 bolesnika je umrlo. Ukupni mortalitet bio je 21,66 % , dok je u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom iznosio 51,4%.

Grafikon 15: Komplikacije akutnog pankreatitisa – renalna insuficijencija



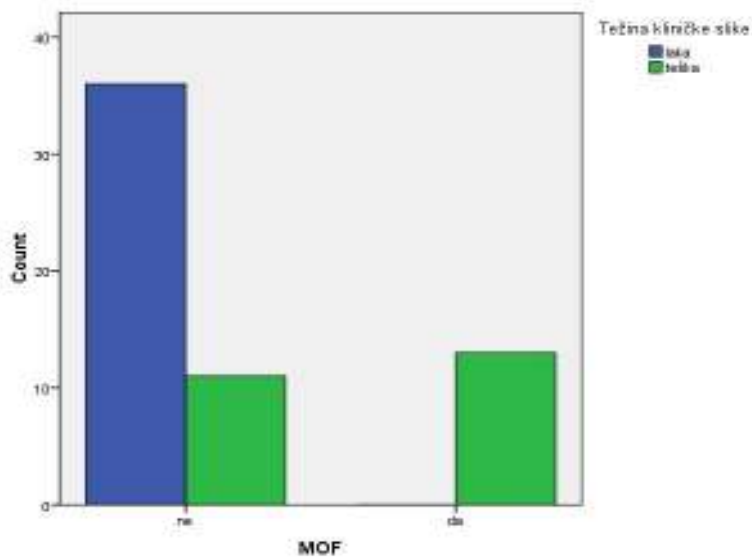
Iz grafikona 15, vidljivo je da je u grupi bolesnika s teškim AP, 23 bolesnika imalo renalnu insuficijenciju, a niti jedan u grupi s lakim AP.

Grafikon 16: Komplikacije akutnog pankreatitisa - ARDS



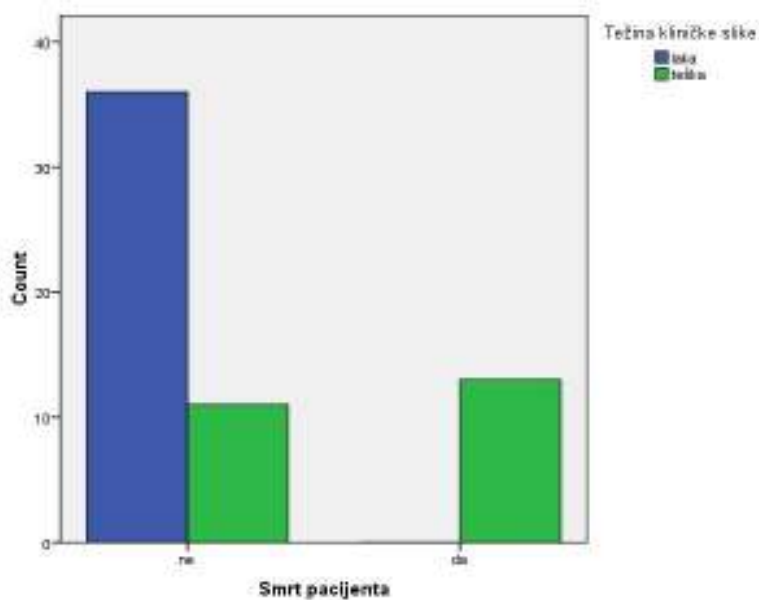
Kako je vidljivo iz grafikona 16, ARDS kao komplikaciju teškog AP, imalo je 10 bolesnika s teškim AP, a niti jedan u grupi s lakim AP.

Grafikon 17: Komplikacije akutnog pankreatitisa - MOF



Kako je vidljivo iz grafikona 17, MOF je imalo 13 bolesnika iz grupe bolesnika s teškim AP.

Grafikon 18: Ishod akutnog pankreatitisa – smrt bolesnika



Kako je vidljivo iz grafikona 18, od ukupno 60 bolesnika, iz grupe bolesnika s teškim AP, umrlo je 13 bolesnika.

4.4.0. Zavisni uzorci

Zavisni uzroci pokazuju da su se pri razini signifikantnosti od 95%, mjerene varijable značajno mijenjale kroz vrijeme.

4.4.1. Usporedba općih zavisnih varijabli

Za usporedbu dviju skupina zavisnih varijabli korišten je Wilcoxon sign- rank test, a za usporedbu više od dvije skupine zavisnih varijabli, Friedmanov test. Varijable koje su se mijenjale kroz vrijeme su one čija je P vrijednost < 0.05 . To je APACHE II sustav bodova mjeran kod svih ispitanika 24 i 48 sati po prijemu, zatim isti parametri u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom, zatim CVT mjeran kod svih bolesnika kod prijema te nakon 24, 48 i 72 sata i CVT mjeran u istim vremenskim intervalima u grupi bolesnika s lakom kliničkom slikom. Nadalje, varijable koje su se također mijenjale kroz vrijeme su i diureza mjerena u 24, 48 i 72 sata kako u grupi bolesnika s lakim tako i u grupi s teškim AP, zatim sekvestracija tekućine u 24, 48 i 72 sata mjerena kod svih i u grupi teških bolesnika. UZV mjeran u 24 sata, peti i sedmi dan u svih bolesnika, te Balthazar sustav bodova određen kod svih bolesnika oboljelih od AP također predstavljaju varijable koje su se mijenjale kroz vrijeme. Sve navedeno prikazano je u tablici 17.

Tablica 17: Usporedba općih zavisnih varijabli

	d.f.	Wilcoxon	Friedman	P
Apache skor 24h/48h svi	/	-4,31	/	<0,001
Apache skor 24h/48h laka slika	/	-0,33	/	0,755
Apache skor 24h/48h teška slika	/	-4,29	/	<0,001
Ranson skor 24h/48h svi	/	-4,8	/	<0,001
Ranson skor 24h/48h laka slika	/	-1,46	/	0,144
Ranson skor 24h/48h teška slika	/	-4,49	/	<0,001
CVT prijem/24h/48h/72h svi	3	/	27,15	<0,001
CVT prijem/24h/48h/72h laka slika	3	/	28,9	<0,001
CVT prijem/24h/48h/72h teška slika	3	/	3,56	0,313
Diureza 24h/48h/72h svi	2	/	0,13	0,95
Diureza 24h/48h/72h laka slika	2	/	15,2	0,001
Diureza 24h/48h/72h teška slika	2	/	13,15	0,001
Sekvestracija 24h/48h/72h svi	2	/	12,61	0,001
Sekvestracija 24h/48h/72h laka slika	2	/	.	1
Sekvestracija 24h/48h/72h teška slika	2	/	12,6	0,002
UZV pankreatitis 24h/5d/7d svi	2	/	11,44	0,003
UZV pankreatitis 24h/5d/7d laka slika	2	/	20,63	<0,001
UZV pankreatitis 24h/5d/7d teška slika	2	/	27,97	<0,001
Balthazar skor 48h/7d svi	/	-1,34	/	0,233
Balthazar skor 48h/7d laka slika	/	-5,19	/	<0,001
Balthazar skor 48h/7d teška slika	/	-4,24	/	<0,001

4.4.2. Usporedba biokemijskih parametara u dva vremena 0/48

Za usporedbu biokemijskih parametara u dva vremena 0/48 sati, za sve ispitanike korišteni su parametrijski testovi (t-test) za parametre normalne raspodjele, dok je za varijable koje odstupaju od normale korišten neparametrijski Mann –Whitney test. Tako su pri razini signifikantnosti od 95%, izdvojene varijable čija je P vrijednost < 0,05, kako je prikazano u tablici 18.

Tablica 18: Usporedba biokemijskih parametara u dva vremena (0/48)

	T-test (d.f.=59)	Mann-Whitney	P
CRP	/	-2,44	,014
SE	-1,23	/	,223
L	/	-1,51	,131
E	7,42	/	,000
Hgb	9,96	/	,000
Htc	11,93	/	,000
Trb	5,66	/	,000
PO2	/	-,94	,352
SaO2	/	-2,63	,008
pH	-1,53	/	,132
HCO3	/	-,29	,774
višak baza	/	-,89	,380
PV	/	-2,85	,004
fibrinogen	2,95	/	,005
D-dimer	/	-1,18	,241
bilirubin	1,04	/	,301
AST	/	-3,29	,001
ALT	/	-4,29	,000
ALP	0,32	/	,750
GGT	/	-3,08	,002
LDH	/	-4,48	,000
GUK	/	-2,04	,041
ureja	-6,44	/	,000
kreatinin	/	-2,72	,006
AMS	/	-6,23	,000
AMU	/	-5,49	,000
K	-2,72	/	,009
Na	/	-,10	,925
Ca	/	-,86	,395
trigliceridi	/	-4,77	,000
kolesterol	6,88	/	,000
proteini	3,37	/	,001
albumini	2,72	/	,009
globulini	/	-,71	,483

4.5.0. Logistička regresija

Povezanost zavisne varijable ,težine kliničke slike s nezavisnim varijablama, testirana je univarijatom logističkom regresijom, a kontrola kofounding učinka dobi i spola postignuta je multiplom logističkom regresijom .

Kako je vidljivo u tablici 19, rezultati pokazuju, da se na razini signifikantnosti od 95%, može utvrditi rano prepoznavanje teških oblika AP pomoću slijedećih općih varijabli.: muški spol, alkohol, visoki CVT kod prijema i nakon 24 sata, oligurija 48 sati po prijemu, te poremećaj srčanog ritma, a od laboratorijskih varijabli, povišeni GUK, višak baza u acidobaznom statusu i povećani trigliceridi.

Prema općim podacima, iz navedene tablice savršeno predviđaju ishod bolesti :

- muški spol koji ima 2,95 puta veći rizik za razvoj teškog AP
- alkohol kao etiološki čimbenik nastanka AP, povećava za 20 x rizik nastanka teškog AP obzirom na dob i spol, a 43.03 x veći rizik bez obzira na dob i spol.
- visok CVT kod dolaska povećava 25,2 x rizik za nastanak teškog oblika AP ovisno o dobi i spolu, a 19.39 x veći rizik bez obzira na dob i spol
- oligurija nakon 48 sati povećava za 33,25 x rizik za teški AP ako se uzmu u obzir dob i spol, a 71.48 x veći rizik je ako se izuzmu dob i spol.
- poremećaj srčanog ritma, za 5.25x povećava rizik za tešku kliničku sliku ako se uzmu u obzir spol i dob, a 9,65 x je taj rizik veći ako se izuzmu dob i spol

Tablica 19: Opći podaci

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR***	95%CI(AOR)
Spol (M)	2,95*	1,01-8,6	/	/
Dob	0,97	0,93-1,0	/	/
Etiologija (kolelitijaza)	1	/	1	/
Etiologija (alkoholizam)	20*	4,66-85,85	43,03	5,61-330,33
Etiologija (idiopatski)	2,14	0,41-11,26	4,78	0,66-34,6
BMI	1,19*	1,06-1,35	1,28*	1,09-1,50
Ranson0	18,08*	4,46-73,34	79,98*	6,94-921,10
Ranson48	/	/	/	/
Apache0	3,54*	1,56-8,03	4,32*	1,48-12,66
Apache48	/	/	/	/
CVT0 (nizak)	1	/	1	/
CVT0 (normalan)	,3	,06-1,58	,17	,03-1,06
CVT0 (visok)	25,2*	2,86-221,71	19,39*	1,94-193,97
CVT24 (nizak)	1	/	1	/
CVT24 (normalan)	,52	,12-2,35	,53	,12-2,41
CVT24 (visok)	18,75*	2,87-122,45	17,24*	2,32-128,01
CVT48 (nizak)	1	/	1	/
CVT48 (normalan)	,06*	,01-,37	,07*	,01-,47
CVT48 (visok)	4,80	,62-37,35	4,72	,59-37,85
CVT72 (nizak)	1	/	1	/
CVT72 (normalan)	,12*	,02-,89	,11*	,01-,90
CVT72 (visok)	10	,67-149,04	8,20	,52-129,52
Diureza24 (uredna)	1	/	1	/
Diureza24 (oligurija)	2,08	,72-5,99	2,85	,89-9,16
Diureza24 (anurija)	/	/	/	/
Diureza48 (uredna)	1	/	1	/
Diureza48 (oligurija)	33,25*	6,35-174,07	71,48*	8,41-607,53
Diureza48 (anurija)	da**	/	da**	/
Diureza72 (uredna)	1	/	1	/
Diureza72 (oligurija)	30,25*	5,84-156,75	33,47*	5,54-202,05
Diureza72 (anurija)	da**	/	da**	/
Sekvestracija24 (2-4L)	da**	/	da**	/
Sekvestr48 (2-4L)	da**	/	da**	/
Sekvestr72 (2-4L)	da**	/	da**	/
Sekvestr7 (2-4L)	da**	/	da**	/
EKG (poremećaj ritma)	5,25*	1,52-18,12	9,65*	2,14-43,51
UZV24h (kolelitijaza)	,21*	,07-,63	,18*	,05-,68
UZV5 (kolelitijaza)	,18*	,05-,59	,15*	,04-,62
UZV7 (kolelitijaza)	,20*	,06-,69	,17*	,04-,76
CT48	>3**	/	>3**	/
CT7	>3**	/	>3**	/
Kirurški zahvat	49*	5,72-419,41	88,43*	7,50-1042,85
Apsces	da**	/	da**	/
Pseudocista	da**	/	da**	/

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR***	95%CI(AOR)
Sepsa	da**	/	da**	/
Dijabetes	da**	/	da**	/
ARDS	da**	/	da**	/
Renalna	da**	/	da**	/
MOF	da**	/	da**	/

* statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$; **savršeno predviđa ishod; ***OR standardiziran za dob i spol

4.5.1. BIOKEMIJSKI PARAMETRI PRI PRIJEMU TE 48 SATI PO PRIJEMU

Kako je vidljivo iz priloženih tablica 18 i 19 , savršeno predviđaju tešku kliničku sliku AP sljedeće varijable:

- GUK >11 mmol/L izmjeren pri prijemu bolesnika, povećava rizik nastanka teškog AP za 2.25 x, a nakon 48 sati za 1.92 x.
- Višak baza u acidobaznom statusu koji je pri prijemu i 48 sati po prijemu >-4 mmol/L povećava rizik za teški AP 1.97x .
- Trigliceridi koji su pri prijemu >3 mmol/l, povećavaju rizik za nastanak teškog pankreatitisa za 2,03x, a 48 sati po prijemu taj je rizik 2,57 x veći.

Tablica 20: Biokemijski parametri pri prijemu bolesnika na Kliniku

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR**	95%CI(AOR)
CRP	1,10*	1,05-1,16	1,11*	1,05-1,19
SE	1,12*	1,06-1,18	1,14*	1,06-1,21
L	1,43*	1,15-1,78	1,40*	1,11-1,76
E	1,43	,79-2,60	,97	,48-1,99
Hgb	1,01	,98-1,03	,99	,96-1,02
Trb	1,00	1,00-1,01	1,00	,99-1,00
PO2	,17*	,05-,60	,14*	,03-,57
HCO3	,62*	,48-,80	,62*	,48-,81
višak baza	1,97*	1,31-2,95	1,87*	1,24-2,83
Fibrinogen	1,67	,91-3,05	1,64	,87-3,09
Bilirubin	1,06*	1,03-1,09	1,06*	1,03-1,10
AST	1,03*	1,01-1,05	1,04*	1,01-1,06
ALT	1,02*	1,01-1,03	1,02*	1,01-1,04
ALP	1,03*	1,01-1,04	1,03*	1,01-1,05
GGT	1,02*	1,01-1,03	1,02*	1,01-1,03
LDH	1,01*	1,00-1,02	1,01	1,00-1,02
GUK	2,25*	1,41-3,57	2,25*	1,32-3,83
Ureja	1,47*	1,15-1,89	1,53*	1,16-2,02
Kreatinin	1,06*	1,03-1,09	1,07*	1,03-1,11
AMS	1,00	1,00-1,00	1,00	1,00-1,00
AMU	1,00	1,00-1,00	1,00	1,00-1,00
K	,62	,33-1,15	,56	,30-1,07
Na	,93*	,87-99	,93*	,87-1,00
Trigliceridi	2,03*	1,31-3,14	1,91*	1,20-3,06
Kolesterol	2,05*	1,37-3,08	2,02*	1,31-3,12
Protein	,81*	,72-,91	,79*	,69-,90
Albumin	,77*	,68-,88	,78*	,68-,89
Globulini	1,06	,89-1,26	1,07	,89-1,29

*statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$; **OR standardiziran za dob i spol

Tablica 21: Biokemijski parametri, 48h po prijemu bolesnika na Kliniku

Karakteristika	OR	95%CI(OR)	AOR**	95%CI(AOR)
CRP	1,10*	1,03-1,17	1,10*	1,02-1,19
SE	1,18*	1,06-1,31	1,28*	1,04-1,58
L	1,64*	1,29-2,09	1,62*	1,26-2,07
E	,61	,28-1,31	,27*	,09-,78
Hgb	,97	,93-1,00	,93*	,89-,98
Trb	,99*	,99-1,00	,99*	,98-1,00
PO2	/	/	,01*	,00-,31
HCO3	,64*	,50-,80	,64*	,50-,81
višak baza	1,97*	1,31-2,95	1,87*	1,24-2,83
Fibrinogen	,39*	,17-,92	,40*	,17-,96
Bilirubin	1,14*	1,07-1,22	1,14*	1,06-1,23
AST	1,11*	1,04-1,19	1,16*	1,02-1,33
ALT	1,07*	1,03-1,11	1,09*	1,03-1,15
ALP	1,08*	1,04-1,13	1,09*	1,03-1,16
GGT	1,03*	1,01-1,06	/	/
LDH	1,01*	1,00-1,02	1,01*	1,00-1,02
GUK	1,92*	1,35-2,74	2,21*	1,43-3,40
Ureja	1,48*	1,17-1,87	1,50*	1,18-1,91
Kreatinin	1,06*	1,02-1,09	1,12*	1,00-1,25
AMS	1,00	1,00-1,00	1,00	1,00-1,00
AMU	1,00	1,00-1,00	1,00	1,00-1,00
K	,95	,53-1,70	,97	,53-1,76
Na	,86*	,78-,95	,87*	,78-,97
Trigliceridi	2,57*	1,47-4,50	2,62*	1,37-5,01
Kolesterol	1,82*	1,18-2,80	1,70*	1,10-2,61
Protein	,73*	,62-,85	,72*	,60-,85
Albumin	,71*	,60-,84	,70*	,58-,84
Globulini	,97	,72-1,30	1,01	,74-1,38

* statistički značajan rezultat na razini $\alpha=0,05$; **OR standardiziran za dob i spol

4.6. „INTENZIVNI SKOR“ za rano prepoznavanje teških oblika akutnog pankreatitisa

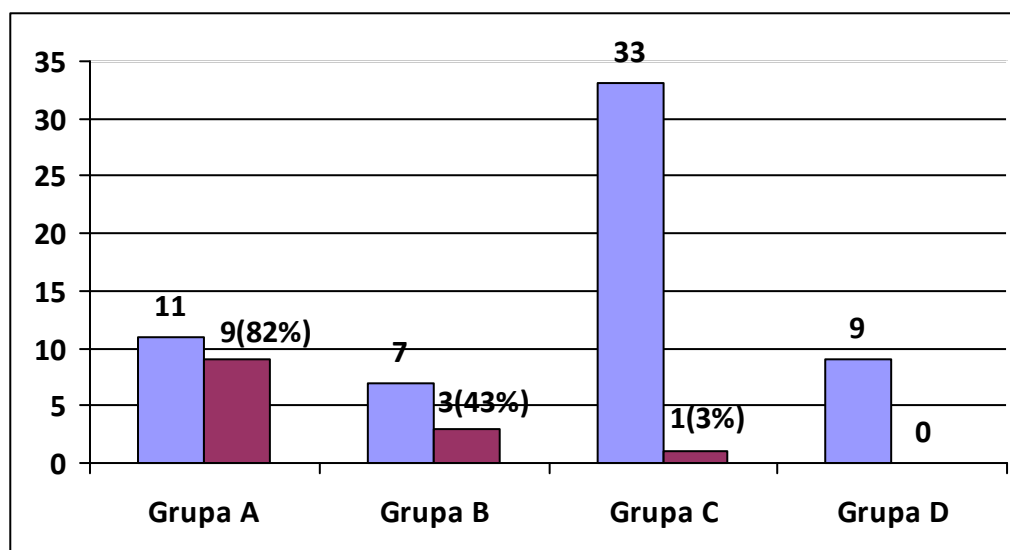
Kako je vidljivo iz tablica 19, 20 i 21, rezultati pokazuju da se na razini signifikantnosti od 95%, najbolje može utvrditi rano prepoznavanje teških oblika AP pomoću slijedećih pet varijabli:

1. visoki CVT kod prijema i nakon 24 sata,
2. oligurija 48 sati po prijemu,
3. povišeni GUK,
4. višak baza u acidobaznom statusu
5. povećani trigliceridi.

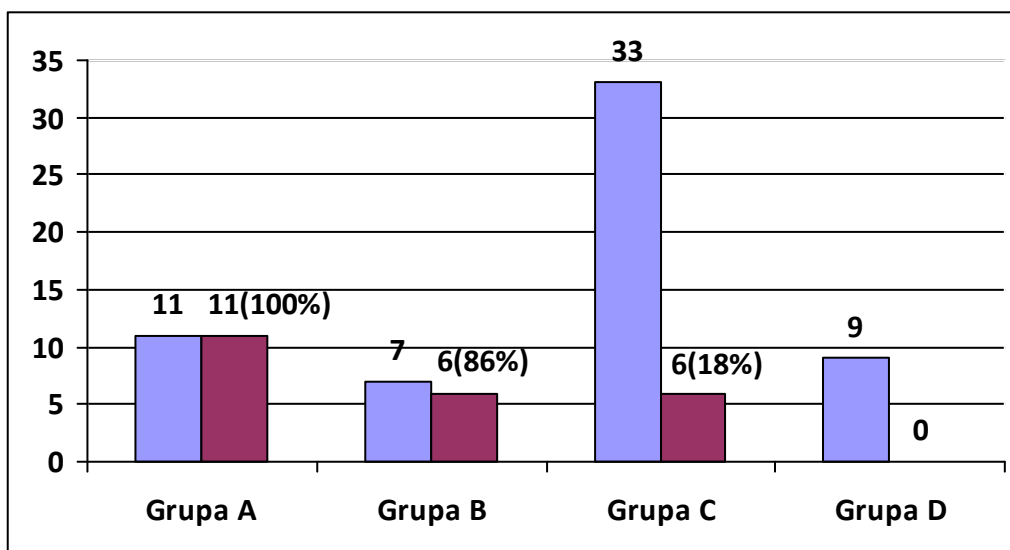
Uz navedenih 5 varijabli, koje smo nazvali „**INTENZIVNI SKOR**“ za rano prepoznavanje teških oblika akutnog pankreatitisa, lošiji ishod se mogao očekivati i kod muškaraca sa konzumacijom alkohola kao etiološkim čimbenikom akutnog pankreatitisa.

Podijelivši bolesnike prema tom „Intenzivnom skor“, odnosno prema broju navedenih prognostički značajnih varijabli, na one sa svih 5 varijabli (Grupa A), sa 4 varijable (Grupa B), sa 1-3 varijable (grupa C) i one bez i jedne od navedenih varijabli (Grupa D), istražili smo njihov utjecaj na težinu i ishod pankreatitisa.

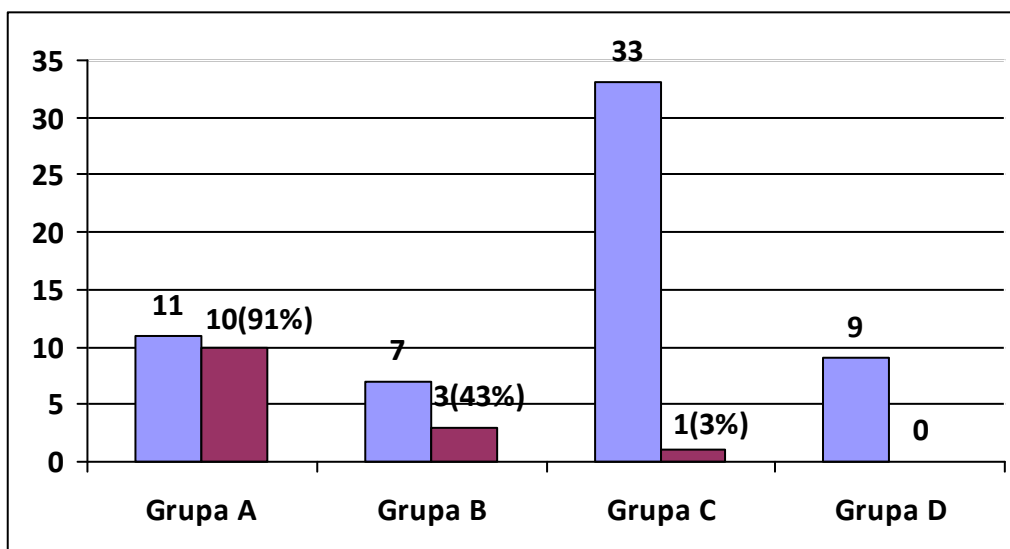
Grafikon 19: Ishod akutnog pankreatitisa prema broju varijabli „Intenzivnog skora“- smrtni ishod



Kako je vidljivo iz grafikona 19, od ukupno 60 bolesnika, iz grupe sa svih 5 varijabli kod dolaska i u prvih 48h, umrlo je 9 bolesnika (82%), a ako se pridruži i grupa sa 4 pozitivne varijable u kojoj je mortalitet bio 43%, obuhvaćeno je ukupno 12 od 13 (92%) bolesnika koji su umrli. Jedina bolesnica koja je umrla iz grupe sa 3 ili manje pozitivnih varijabli, bila je 90-godišnja žena, najstarija između naših 60 bolesnika.

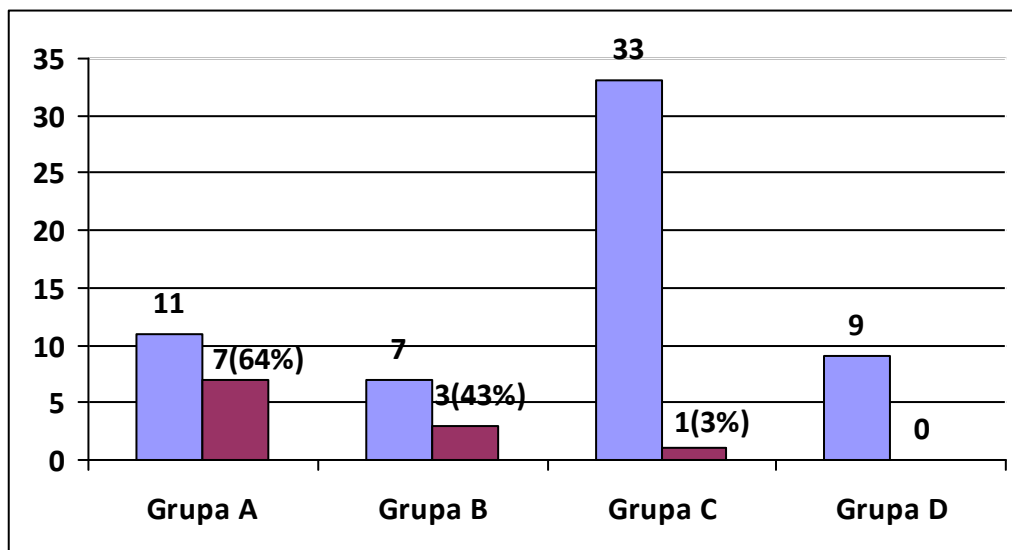
Grafikon 20 : Komplikacije akutnog pankreatitisa – renalna insuficijencija

Svi bolesnici iz grupe s 5 varijabli i 6 od 7 bolesnika iz grupe s 4 pozitivne varijable, razvili su simptome renalne insuficijencije. Ako se analiziraju svi bolesnici koji su razvili simptome renalne insuficijencije, a bilo ih je 23, njih 17 (78%) je imalo 4 ili 5 pozitivnih varijabli.

Grafikon 21 : Komplikacije akutnog pankreatitisa – MOF

Od 14 bolesnika sa znacima multiorganskog zatajenja, 13 (93%) je imalo 4 ili 5 pozitivnih varijabli, a samo 1 (6%), navedena 90-godišnja žena, iz grupacija do 3 pozitivne varijable.

Grafikon 22 : Komplikacije akutnog pankreatitisa – ARDS



Sličan je nalaz pratio i bolesnike koji su razvili ARDS – od njih 11, 10 (91%) bolesnika je bilo sa 4 ili 5 pozitivnih varijabli. Ista 90-godišnja bolesnica bila je jedina s simptomima ARDS-a iz grupacija sa 3 ili manje varijabli.

5. RASPRAVA

Akutni pankreatitis je bolest koja zahtijeva brzu stratifikaciju težine bolesti kako bi se dovoljno rano mogao predvidjeti ishod bolesti. Kod nijedne druge abdominalne bolesti, nije ishod bolesti na početku tako nepredvidiv. Stoga, određivanje težine stupnja bolesti od izuzetnog je značaja s obzirom na različite terapijske protokole koji se primjenjuju ovisno o utvrđenoj težini bolesti. Unatrag dvadesetak godina uloženo je puno truda u nastojanju da se etabliraju kriteriji za brzu i točnu dijagnozu AP kao i njegovu klasifikaciju i prognozu. Stoga su razmatrani razni klinički, biokemijski i morfološki kriteriji kao i pojedinačni i skupni parametri za predikciju teških oblika AP. Međutim, mnogi od ovih parametara nisu našli mjesto u rutinskoj praksi. Iako je postignut značajan napredak u otkrivanju prognostičkih parametara ranog prepoznavanja teških oblika AP, do danas nije otkriven niti jedan prognostički parametar koji bi bio apsolutno specifičan ili apsolutno osjetljiv za dijagnozu AP. Naročito se to odnosi na ranu dijagnozu teških nekrotizirajućih pankreatitisa koji imaju visoki mortalitet. Tako je od 1993 godine sve do danas, objavljeno 447 članaka, uključujući 12 smjernica i 82 revizije u svezi pokušaja klasifikacije težine AP (173). Te su brojne studije pokazale, da su infekcije peripankreatičnih komplikacija važnije od prisustva nekroze i da predstavljaju ključne odrednice visokog morbiditeta i mortaliteta u bolesnika s AP (174,175). Obzirom na to, čini se razumnim razmatrati lokalne peripankreatične komplikacije u klasifikaciji težine AP. U tom svjetlu, učinjena je retrospektivna studija Mayo klinike iz 2009, koja je pokazala da je u grupi bolesnika s AP i s lokalnim komplikacijama (definiranim prema Atlanta klasifikaciji) a bez sistemnih komplikacija tijekom hospitalizacije bio gotovo zanemariv mortalitet ali vrlo značajan morbiditet (176).

Od ukupno 99 bolesnika s lokalnim komplikacijama, a bez organskih zakazivanja, umrla su samo 2 bolesnika (2%), te je mortalitet bio jednak onom u grupi bolesnika s blagim pankreatitisom.

U isto vrijeme utvrđeno je, da je grupa bolesnika s AP i s lokalnim komplikacijama liječena u JIL-u više od 5 dana te da su imali hospitalizaciju dužu od 28 dana, a što je iznad očekivanog trajanja liječenja za bolesnike s blagim pankreatitisom.

U našoj grupi od 60 bolesnika, liječenih u Kliničkoj Jedinici za intenzivno liječenje Interne Klinike KB Merkur u Zagrebu, bile su 32 žene (53,3%) i 28 muškaraca (46,7%), prosječne dobi 57,77, SD 15,28. Najmlađi bolesnik imao je 18 godina a najstariji 90. Obzirom na etiološke čimbenike nastanka AP, 30 bolesnika (50%) imalo je bilijarni pankreatitis, 20 bolesnika (33,3 %) imalo je alkoholni pankreatitis, a 10 bolesnika (16,7%) je imalo idiopatski pankreatitis. Odmah pri prijemu bolesnika, temeljem Ransonovih parametara, bolesnici su razvrstani u dvije grupe bolesnika.

Bolesnici koji su imali manje od 3 pozitivna Ransonova parametra svrstani su u grupu bolesnika s lakom kliničkom slikom, dok su bolesnici s 3 i više pozitivna Ransonova parametra, razvrstani u grupu bolesnika s teškim AP. Obzirom da su bolesnici razvrstani prema težini bolesti na temelju Ransonovih parametara, ovi parametri kasnije nisu razmatrani kao prognostički parametri. Od 60 bolesnika, 36 bolesnika (60%) imalo je laku kliničku sliku a 24 bolesnika (40%) imalo je tešku kliničku sliku. U grupi bolesnika s lakom kliničkom slikom prosječna dob bolesnika bila je 60,58 godina, SD 16,7, a u grupi bolesnika s teškom kliničkom slikom prosječna dob bila je 7 godina manja i iznosila je 53,54 godina, SD 11,945. U grupi od 24 bolesnika (40%) s teškom kliničkom slikom, 13 bolesnika (54,1%) imalo je višeorgansko zatajenje te je u toj grupi bolesnika stopa mortaliteta iznosila 54,1% a što se podudara s referencama McKay i Halonenna (177,178) o mortalitetu kod teških oblika AP od 28-69%, s prosjekom od 47%. Međutim ovi se podaci razlikuju od jedne švicarske studije (179) gdje je prospektivno uključeno 204 bolesnika s kliničkom slikom AP različite težine bolesti.

S obzirom na težinu kliničke slike i ozbiljnost bolesti iz te grupe je izdvojena grupa od 74 bolesnika koji su imali zakazivanje organa a od toga je 47 bolesnika imalo zakazivanje organa bez znakova infekcije i u toj grupi su umrli 2 bolesnika. 27 bolesnika imalo je zakazivanje organa i infekciju peripankreatičnih komplikacija te je u toj grupi umrlo 7 bolesnika i mortalitet je iznosio 26%.

Bolesnici u navedenoj studiji bili su prosječne dobi 65,6 godina bez podataka o etiološkim čimbenicima. U naših je bolesnika, prosječna dob bolesnika s teškom kliničkom slikom bila 53,54 godina. Bolesnici koji su imali tešku kliničku sliku pretežno su bili muškarci - 17 bolesnika (80%) koji su u prosjeku pili više od 100 gr alkohola dnevno i došli su na Kliniku 12 sati po pojavi bolova. Kod žena je alkohol kao etiološki čimbenik bio znatno manji – radilo se je o samo 3 bolesnice (15%).

Prema ovom radu, muški spol je kod teških oblika AP naročito u korelaciji sa srednjom životnom dobi i alkoholom kao etiološkim čimbenikom bio loš prognostički znak. Muški spol je u ovom istraživanju imao 2,95 puta veći rizik za razvoj AP nego ženski spol, a alkoholizam kao etiološki čimbenik AP, povećava za 20 puta rizik nastanka za AP obzirom na dob i spol, a 43,03 puta je taj rizik povećan neovisno o dobi i spolu. U našoj studiji je pankreatitise nealkoholne etiologije imalo 40 bolesnika (66,7%) i od toga je 8 bolesnika (20%) imalo tešku kliničku sliku, a 32 bolesnika (80%) je imalo laku kliničku sliku. Bilijarni pankreatitis bio je češći kod žena 96,4%, dok je kod muškaraca bio rjeđi.

U ovom radu zamjećena je statistički značajna povezanost između spola bolesnika i etiologije bolesti. Bolesnici s lakšim pankreatitisom bili su u dobi od 60-90 godina, a bolesnici s teškim oblicima u dobi između 40 i 60 godina. Gledano po spolu, tešku kliničku sliku imali su muškarci između 40 i 70 godina, a žene između 35 i 60 godina.

Obzirom na visoki mortalitet kod teških oblika AP, važno je na vrijeme prepoznati precipitirajuće etiološke čimbenike i procijeniti težinu bolesti a što je vrlo značajno jer to izravno utječe na početni terapijski postupak (npr. kod bilijarnog pankreatitisa urgentan ERCP ili operativni zahvat).

Stoga se za procjenu prognoze AP koriste razni bodovni sustavi koji uzimaju u obzir kliničke, rutinske laboratorijske i morfološke metode, a u namjeri ranog prepoznavanja teških oblika AP i pravovremenog intenzivnog liječenja u smislu prevencije komplikacija..

U ovom radu se je pomoću statističkih metoda utvrdila veza između težine kliničke slike i etioloških čimbenika koji su doveli do razvoja AP. Postoji značajna razlika po spolu, jer su u ovom radu bilijarni pankreatitis imale pretežno žene, a muškarci su imali alkoholni pankreatitis. Od 20 bolesnika s alkoholnim pankreatitisom, 17 njih je imalo tešku kliničku sliku. Mnogi autori kao Gulliermo Robles-Diaz (180) i Novovic (181), opisuju alkoholizam kao etiološki faktor, tipičan za teške oblike AP. U zemljama mediterana kojima pripada i Hrvatska, alkoholizam je dominantan kao etiološki faktor, a to se tumači promjenom strategije u liječenju kolelitijaze te sve češćom upotrebom alkohola u svakodnevnom životu.

I u ovom radu je alkoholizam kao etiološki čimbenik bio prediktor teškog AP. Bolesnici s alkoholnim teškim pankreatitisom imali su i prolongirano liječenje u JIL-u a koje je iznosilo 11,75 dana, SD 6,536, (s najmanjim i najduljim boravkom od 3 i 26 dana) dok su bolesnici s lakim AP boravili u JIL-u svega 4,31 dana. Prosječni boravak u JIL-u svih 60 bolesnika bio je 7,28 dana. O dužini liječenja bolesnika s teškim AP u JIL-u ima vrlo malo literaturnih podataka. Jedna od rijetkih studija koja se je bavila važnošću liječenja bolesnika s teškim AP u JIL-u, a radi pravovremenih terapijskih i dijagnostičkih postupaka kojima bi se rano spriječile fatalne komplikacije, prikazana je u studiji Lilje, Leppainen i sur. (182). Oni su prikazali 245 bolesnika s AP (210 muškaraca i 35 žena), od kojih je 169 bolesnika (69%) imalo alkoholni pankreatitis, prosječne dobi od 47.5 godina i s prosječnim boravkom takovih bolesnika u JIL-u od 17, 4 dana, što je 5,7 dana više od vremena koje su bolesnici iz ove studije proveli na liječenju u JIL-u.

Iz toga proizlazi, da je liječenje u JIL-u bilo prolongirano u bolesnika s teškim pankreatitisom, radi nastalih komplikacija, najčešće sepse i višeorganskog zatajivanja organa.

APACHE II sustav bodova pokazao se je korisnim u procjeni stanja teških bolesnika u čemu se bez sumnje slažu praktički svi autori pa je razumljiva njegova široka primjena (183). Od svih prognostičkih parametara samo je APACHE II sustav bodova dostupan odmah prilikom hospitalizacije i već tada može predvidjeti ishod u 77% pojava bolesti, a nakon 48 sati po prijemu, APACHE II sustav bodova može puno preciznije predskazati ishod u 88% slučajeva. Tako je i kod naših bolesnika, težina kliničke slike određivana temeljem APACHE II sustava bodova koji je mjereno odmah pri prijemu bolesnika, te je kasnije redovito kontroliran. Larvin, McMahonen i sur. (184) proveli su studiju kako bi utvrdili vrijednost APACHE II sustava bodova u procjeni težine i praćenja ove bolesti. Temeljem toga, zaključili su da je smanjen APACHE II sustav bodova, udružen s lakom kliničkom slikom AP, dok porast APACHE II bodova unutar 48 sati po prijemu, upućuje na teški AP. U našoj grupi bolesnika, APACHE II sustav bodova u grupi bolesnika s lakom kliničkom slikom bio je 5,92 boda, a nakon 48 sati po prijemu 5,78 boda. Međutim, u grupi bolesnika s teškim AP, APACHE II sustav bodova bio je pri dolasku 13,88 boda, a nakon 48 sati je porastao na 23,36 boda (s minimalnim i maksimalnim vrijednostima od 14 i 32 boda). Wilson i suradnici izvjestili su da APACHE II od 6,4 boda govori za blagi pankreatitis, 9,4 boda za teški pankreatitis a 14,1 bod za fulminantni pankreatitis (141).

Temeljem toga, APACHE II sustav bodova je u našem istraživanju pokazao dobru korelaciju s težinom kliničke slike i u grupi teških bolesnika iznosio je nakon 48 sati po prijemu 23,63 boda – smatra se da je APACHE II > 8 boda, prediktor razvoja teškog AP s komplikacijama. Prema ovom radu, porast APACHE II sustava bodova pri prijemu, povećava rizik za nastanak AP 3,54 puta.

Osim APACHE II sustava bodova, u ovoj je studiji razmatran i BMI kao prediktor težine bolesti. Dok je u nekim studijama debljina razmatrana kao nezavisan prediktor smrti i razvoja teškog AP, u drugim se studijama poriče bilo kakva korelacija s mortalitetom. Tako Martinez i sur. (185) smatraju da BMI >30kg/m² predstavlja povećani rizik za razvoja AP i predstavlja jedan nezavisan prediktor smrti kod AP (185). Drugi autori apsolutno negiraju bilo kakvu korelaciju s mortalitetom (186). Modificiran APACHE II sustav bodova, preporuča uzeti u obzir debljinu i to APACHE II dodati 1 bod za BMI (26-30kg/m²) koji se smatra prekomjernom težinom, a 2 boda dodati kod BMI>30kg/m², što se smatra pretilošću. Johnson i sur (187) izvjestili su da ovakav sistem bodovanja povećava predikciju težine bolesti.

U bolesnika s teškim AP, a koji su obuhvaćeni ovim radom, BMI iznosio je 29,438 kg/m², a u grupi bolesnika s lakom kliničkom slikom BMI iznosio je 24,96kg/m², što je manje u odnosu na bolesnika s teškim AP, ali razlika nije značajna.

Ovi rezultati su pokazali, da je korelacija BMI s težinom bolesti i komplikacijama bila zanemariva, jer u ovoj grupi bolesnika nije zabilježena pretilost kao prediktor težine bolesti, obzirom da BMI u grupi bolesnika s teškim AP, nije prelazio 30 kg/m². Ovakav rezultat djelomično se može objasniti činjenicom da su ovi bolesnici s teškim AP uglavnom bili alkoholičari koji su bili normalne težine ili pothranjeni.

APACHE II sustav bodova u ovoj grupi bolesnika, pokazao je vrlo dobru korelaciju s nalazom UZV, CECT i sa svim drugim ispitivanim varijablama osim sa amilazom. Od upalnih parametara kao prediktora težine bolesti, u ovoj grupi bolesnika uglavnom su kod svih bolesnika u početku bili povišeni leukociti (kod lake kliničke slike 14,02, a kod teške 17,21 odnosno nakon 48 sati po prijemu 20,37). Leukocitoza je u grupi bolesnika s lakom kliničkom slikom nakon 48 sati smanjena ali je u slučajevima teškog AP perzistirala i dapače se povećavala.

Od ostalih upalnih parametara, kod bolesnika iz ove studije već je pri dolasku određivan CRP u krvi i kasnije redovito kontroliran, obzirom da je CRP najčešće upotrebljavan upalni marker u bolesnika s AP i prediktor je teškog AP. Ovi bolesnici s teškim AP imali su kod dolaska prosječnu vrijednost CRP 99,50 mg/L, a nakon 48 sati 184,58 mg/L. Vrijednost CRP od 150 mg/L unutar 72 sata po prijemu bolesnika, korelira s nastankom nekroze pankreasa i ima osjetljivost i specifičnost >80% (188). Obzirom da je maksimalno povišenje CRP nakon 48-72 sata od pojave bolesti, ovaj nam test nije koristio za stratifikaciju težine bolesti pri prijemu bolesnika. Međutim, bolesnici koji su umrli imali su CRP>150 mg/L.

Kod svih bolesnika obuhvaćenih ovom studijom, mjerena je amilaza u serumu i urinu, a što predstavlja „zlatni standard“ za dijagnozu AP, međutim magnituda trajanja elevacije amilaze nije bila u korelaciji s težinom kliničke slike. Prema Vinsletu i sur. (189) aktivnost amilaze je u granicama normalnih vrijednosti u 19% hospitaliziranih bolesnika s AP, a može biti povišena kod bolesnika koji nemaju AP ali imaju makroamilazemiju ili neke druge bolesti probavnog ili ginekološkog sustava, kod konzumiranja alkohola, nakon ERCP i dr.

Većina kliničara svakodnevno kontrolira razinu serumske amilaze u bolesnika oboljelih od AP iako je to skupo i nepotrebno. Američko gastroenterološko društvo (ACG) dalo je smjernice po kojima svakodnevno monitoriranje razine amilaze i lipaze ima ograničenu vrijednost u stratifikaciji težine bolesti i liječenju AP. Ponavljanje kontrolnih nalaza amilaze u serumu, razumno je samo u slučajevima perzistentnih bolova tijekom prolongirane hospitalizacije, kod rekurentnih ataka AP ili razvoja pseudociste (190). Iako amilaza, kako je već poznato iz mnogih radova pa tako i ovog, nema prognostičku vrijednost za ishod i ranu detekciju teških oblika AP, u grupi bolesnika obuhvaćenih ovom studijom, ovaj je parametar

redovito kontroliran kroz 72 sata po prijemu bolesnika. U većine je bolesnika i onih s lakim i u onih s teškim AP, dosta dugo perzistirala povišena vrijednost amilaze u serumu uz kasnije postupno smanjivanje. U 20% bolesnika s teškim oblikom AP došlo je do naglog smanjenja amilaze u serumu nakon 72 sata. U 13,3 % bolesnika vrijednosti amilaze u serumu bile su desetak dana povišene a u tih se je bolesnika radilo o pseudocisti pankreasa kao komplikaciji teškog pankreatitisa.

U ovoj su studiji, u bolesnika s teškim oblikom AP, zamijećene povišene vrijednosti GUK-a, koje su već pri prijemu bile prosječno 15,78 mmol/L, a nakon 48 sati 16,48 mmol/L i predstavljale su rani prediktor teškog ishoda bolesti. U studiji Bluma i sur. (191) GUK >13,88 mmol/L i kreatinin 176,8 mmol/L – bili su udruženi s povećanim mortalitetom (od 16% - 39%). Rajaratman i sur (192) zaključuju da je uz GUK >8,3 mmol/L vjerojatnost omjera smrtnosti bila 2,1. Lankisch i sur. (193) zaključuju da vrijednost GUK-a >7 mmol/L pri prijemu bolesnika, dobro korelira a većinom parametara uključujući i dužinu bolničkog liječenja, ali ne korelira sa zatajivanjem organa, liječenjem u JIL-u i mortalitetom. Naprotiv, u ovoj studiji GUK >12 mmol/L pri prijemu, dobro korelira s dužinom liječenja u JIL-u, smanjenom koncentracijom kalcija u serumu, viškom baza i razinom triglicerida, zatajivanjem organa i mortalitetom a svako povišenje GUK-a povećava za 1.9 puta rizik za nastanak teškog pankreatitisa. Od svih kontroliranih parametara koji već pri prijemu koreliraju s težinom kliničke slike, u ovoj su studiji kao najbolji prediktori lošeg ishoda osim GUK-a izdvojeni i višak baza u arterijskoj krvi i trigliceridi. O višku baze kao pojedinačnom prognostičkom faktoru lošeg ishoda kod AP gotovo da i nema literaturnih podataka. Uglavnom se malobrojne studije odnose na ulogu viška baze kod traumatiziranih bolesnika, bolesnika s velikim abdominalnim operacijama te kod gastrointestinalnih krvarenja. Jedna od takvih je i studija Faraha i sur (194), gdje je višak baze razmatran kao prognostički kriterij u korelaciji s razinom laktata. Međutim, samo jedna studija i to ona Sanchez-Lorada i sur. (195) govori o važnosti određivanja viška baze u arterijskoj krvi i to u bolesnika s AP te zaključuju da je višak baze dobar indikator morbiditeta i mortaliteta jer je indikator hipoperfuzije. Oni su u grupi od 104 bolesnika, imali 64 bolesnika (62%) s viškom baze od prosječno -3, te je iz te grupe bolesnika umro 21 bolesnik (21,1%). Osjetljivost ovog parametra je za predikciju težine AP 71,4% a za predikciju mortaliteta 100%.

U ovoj studiji je u grupi od 24 bolesnika s teškim AP, prosječna vrijednost viška baze određena kod prijema bila je -3,85, a nakon 48 sati - 4,40 (s najmanjom vrijednosti od -6 i najvećom od -14 mmol/L). U 13 bolesnika sa zatajivanjem organa, koji su usprkos poduzetih intenzivnih mjera liječenja umrli, bio je višak baze u prosjeku -8 mmol/L. Prema ovim

rezultatima svako povišenje viška baze od prijema bolesnika na dalje, povećava predikciju lošeg ishoda za 1,97 puta.

Osim GUK i viška baze, obradom bolesnika s naše Klinike, izdvojena je i razina triglicerida kao važan prediktor teškog AP. Iako u nekim studijama autori zaključuju da bolesnici s visokom razinom triglicerida uglavnom imaju laku kliničku sliku, naše iskustvo je drukčije. Trigliceridi mjereni pri prijemu s razinom od 6,35 mmola, (s najmanjom vrijednosti od 0,84 i maksimalnom od 28) pokazali su se kao dobri prediktori teških AP. Naime od 24 bolesnika s teškim AP, 6 bolesnika je pri prijemu imalo trigliceride >7 mmol/l, a 8 bolesnika je imalo trigliceride 11 mmol/L. Od 14 bolesnika s izmjenom visokom razinom triglicerida pri prijemu, umrlo je 13 bolesnika (21%). Kod bolesnika s lakom kliničkom slikom prosječna vrijednost triglicerida pri prijemu bolesnika bila je 2,34 mmol/L (196). Prema ovom radu povećani trigliceridi pri prijemu povećavaju za 2,03 puta rizik za nastanak AP.

Ultrazvuk je u ovoj studiji korišten za utvrđivanje etiologije pankreatitisa, kao i praćenje tijeka bolesti i jasno definiranih komplikacija AP. Bolesnici su pri dolasku nepripremljeni pa dobra vizualizacija gušterače često nije moguća. Svaki od ispitanika u ovoj studiji pregledan je UZV pri dolasku te 2 i 7 dan po hospitalizaciji. Time je prije ili kasnije omogućen dobar uvid u u stupanj oštećenja gušterače - pratila se je veličina pankreasa, njegova ehogenost, te pankreasni i žučni vodovi, postojanje nekroze i opseg nekroze. U naših bolesnika učinjen UZV nakon 24 sata, pokazao je u 8 bolesnika (13,3%) nekrotični pankreatitis, a nakon 5 dana po prijemu dokazan je u 16 bolesnika (26,6%) nekrotični pankreatitis s okolnim širenjem. UZV je prvi i elementarni prognostički indikator za težinu AP. Jedini nedostatak ove metode je činjenica da u 20% bolesnika katkada jaki meteorizam i adipozitet ometaju prikaz strukture pankreasa te mu je radi toga limitirana vrijednost. Osjetljivost i specifičnost ove slikovne metode pretraživanja je po različitim autorima različita. Prema Schutte i Malfertheiner osjetljivost je 82%, a specifičnost 89% (197), a po Silversteinu i sur je osjetljivost 78% a specifičnost 89% (198). Međutim Ricke i suradnici (199) utvrdili su da UZV s kontrastom predstavlja bolji „staging“ akutnog pankreatitisa u komparaciji s UZV. Kod svih naših bolesnika učinjena je i CECT-kompjuterizirana tomografija pankreasa s kontrastom, 48 sati po prijemu bolesnika te je određivan Balthazar bodovni skor (osjetljivost pretrage je 87-90%, a specifičnost 90-92%), te je to metoda izbora u utvrđivanju težine kliničke slike (200). Ovaj CT indeks ima klasifikacijsku i prognostičku vrijednost, koristan je u predikciji lokalnih komplikacija u pacijenta s nekrozom pankreasa. Međutim, Balthazar bodovni skor ne uzima u obzir biokemijske testove, kliničku sliku i tijek bolesti pa ima mišljenja da je njegova prognostička vrijednost zbog toga vrlo mala (201). Po ovoj studiji se zaključuje da veća nekroza logično znači i veću vjerojatnost

komplikacija . Ključno je pitanje, da li je nekroza već prisutna kod dolaska pa je prognoza više ili manje jasna ili će se slika AP razviti kasnije. U 24 bolesnika s teškim AP, njih 19 (79%) imalo je nakon 48 sati po prijemu Baltazar D bodovni skor, a 1 (4,1%) bolesnik je imao Baltazar E bodovni skor. U grupi bolesnika s lakim AP, niti jedan bolesnik nije imao Baltazar D i E bodovni skor. Kako je većina bolesnika s teškim AP imala Baltazar E i D bodovni skor, tu se ne može brojčano iskazati povećanje rizika. Sa stanovišta što ranije stratifikacije teških oblika AP i praktičnog praćenja dinamike bolesti, prednost treba dati biokemijskim parametrima, APACHE II sustavu bodova i UZV. UZV ostaje metoda izbora, jer je njegova upotreba jednostavna i što je najvažnije može se primijeniti i uz krevet bolesnika i dnevno pratiti dinamika bolesti.

I u ovom radu vrlo je dobro korelirao nalaz UZV, APACHE II sustav bodova, GUK, višak baza u acidobaznom statusu i nalaz triglicerida s ishodom bolesti. U ovom radu utvrđeni su i neočekivani prediktori lošeg ishoda bolesti a to su uz alkohol i muški spol, visoki CVT pri prijemu (više od 12 cmH₂O) te oligurija (manje od 500 ml urina /24h), kao i EKG. Međutim iako je poremećaj srčanog ritma pri prijemu povećavao loš ishod za 5,25 puta, ovaj kriterij nije imao prognostičku vrijednost jer je bio vezan samo za bolesnike starije dobi s komorbiditetom.

O središnjem centralnom venskom tlaku (CVT) i diurezi kao prediktorima lošeg ishoda bolesnika s AP gotovo da i nema studija. Nitko od malobrojnih autora (202,203, 204) koji su zapravo razmatrali samo problem adekvatne agresivne nadoknade volumena tekućine u prvih 24 sata, nije razmatrao visinu CVT i oliguriju kao parametre lošeg ishoda bolesti. Oni su zaključili da je od kritične važnosti suprotstaviti se hipovolemiji koja kod bolesnika s AP, nastaje zbog sekvestracije tekućine ne samo u retroperitonealni prostor i intraperitonealnu šupljinu (pankreasni ascites) već i u crijeva i pleuralnu šupljinu i to zbog povećane vaskularne permeabilnosti uvjetovane upalnim medijatorima. Hipovolemija kompromitira cirkulaciju i dolazi do razvoja nekrotizirajućeg pankreatitisa. Autori su zaključili da deplecija intravaskularnog volumena dovodi do hemokoncentracije koja se manifestira tahikardijom, hipotenzijom, smanjenom diurezom i prerenalnom azotemijom. Zato zaključuju, da je neophodno važno u prvih 12 sati po prijemu izvršiti obilnu nadoknadu volumena tekućine.

U naših je bolesnika, odmah pri dolasku postavljen centralni kateter u venu subklaviju te je odmah po dolasku izmjeren CVT, koji je kasnije redovito kontroliran 4x dnevno kroz cijelo vrijeme boravka bolesnika u JIL-u. Bolesnici su cijelo vrijeme bili pod kardiorespiratornim nadzorom i bili su monitorirani. Prema kliničkim parametrima vršena je nadoknada tekućine i kontrolirani su svi relevantni parametri, naročito koncentracija hematokrita a mjerena je i satna diureza. Bolesnici su prva tri dana bili isključivo na parenteralnoj terapiji infuzijama

kristaloidnih i koloidnih otopina-omjer je bio 1:3 za koloidne i kristaloidne otopine. Pri prijemu bolesnika, visoki CVT (iznad 15 cm H₂O) imao je 1 (2,7%) bolesnik s lakim AP, a 12 (50%) bolesnika s teškim AP. Nakon 24 sata visoki CVT (iznad 15 cmH₂O) imala su 2 (5,5%) bolesnika s lakim AP, a 15 (62,5%) bolesnika s teškim AP. Također je visoki CVT dobro korelirao s ishodom bolesti. Diurezu manju od 500 ml kroz 24 h, iz grupe bolesnika s lakom kliničkom slikom imalo je 8 bolesnika (22,2%), a 19 bolesnika (79,1%) s teškim AP. Navedeni parametri dobro su korelirali s ishodom bolesti. Od 60 bolesnika, odmah po prijemu, izdvojena je temeljem Ransonivih parametara , grupa od 24 bolesnika (40%) s teškim AP. Iz te grupe bolesnika umrlo je 13 bolesnika (54,16%). Ukupni mortalitet iznosio je 21,66 %. Od 13 umrlih bolesnika, 5 bolesnika (38,46%) je umrlo u prvom tjednu hospitalizacije zbog višeorganskog zatajivanja , a 8 bolesnika (61,5%) nakon 3-4 tjedna po hospitalizaciji radi inficirane nekroze pankreasa. Prema literaturnim podacima postoje različiti rezultati u svezi s ranom i kasnom smrću kod AP. Prema Isenmann i sur (205) oko 23% bolesnika umire unutar 3 dana po prijemu, a 53% u prvom tjednu, dok se po drugim autorima (206) rana smrt događa u 51% u prva dva tjedna, a 49% nakon toga. Sepsa i MOF čine >80% uzroka smrti .

Od 60 bolesnika obrađivanih zbog dijagnoze AP na Klinici KB Merkur, operiran je 1 bolesnik iz grupe s lakim AP i 14 bolesnika s teškim AP. Pacijent iz grupe s lakim AP koji je imao bilijarni pankreatitis operiran je 24 sata po prijemu, a od 14 bolesnika s teškom kliničkom slikom, 4 bolesnika je operirano u roku 72 sata po prijemu zbog bilijarnog pankreatitisa, u 5 bolesnika je u prosjeku nakon 18 dana rađena nekrozektomija nekroze pankreasa, a 5 bolesnika je operirano u prosjeku 6-8 tjedana po prijemu radi pseudociste pankreasa. Pseudocistu pankreasa imalo je ukupno 8 bolesnika (13,3%), apsces je imao 1 bolesnik (1,66%), sepsu je imao 21 bolesnik (30%), dijabetes 21 bolesnik (30%), te renalnu insuficijenciju 23 bolesnika (38,3%). ARDS je bio dijagnosticiran u 10 bolesnika (16,6%), a MOF je imalo 13 bolesnika (21,66%).

S navedenim komplikacijama bila je dobra korelacija s APACE II sustavom bodova, visokim CVT-om, oligurijom, viškom baze > -4 mmol/L, povišenim GUK-om, iznad 13 mmol/L muškim spolom i alkoholnom etiologijom akutnog pankreatitisa.

Na osnovi iznijetog vidljivo je da se već pri prijemu može učiniti rana stratifikacija težine bolesti, te svakodnevnim praćenjem i intenzivnim liječenjem bolesnika u JIL-u, može rano predvidjeti tijek i prognoza teških oblika AP, te ovisno o tome pravovremeno donijeti odluku o internističkoj ili kirurškoj terapiji.

Do sada je poznato više desetaka raznih prognostičkih kriterija za ranu procjenu težine AP, međutim veliki dio njih nije moguće odmah primijeniti ili su brojni i nisu dovoljno specifični.

Ovim radom utvrđen je najmanji broj biokemijskih pokazatelja kojima je moguće već pri prijemu utvrditi težinu bolesti te je time ispunjen zadani cilj ovog istraživanja. Od 34 kontrolirana biokemijska parametra u grupi od 60 bolesnika oboljelih od AP, izdvojena su već pri prijemu tri biokemijska parametra koji su savršeni prediktori lošeg ishoda bolesti. To su : hiperglikemija (GUK > 11 mmol/L), hipertrigliceridemija (kolesterol >3mmol/L) i višak baza u acidobaznom statusu učinjenom iz arterijske krvi (>- 4 mmol/L). Navedeni parametri rano ukazuju na teški tijek AP i njihova je statistička značajnost na razini signifikantnosti od 95%.

Uz navedene parametre, ovim radom utvrđeni su i opći klinički pokazatelji kao neočekivani rezultat istraživanja a koji su također utvrđeni kao rani prediktori lošeg ishoda bolesti. To su : muški spol udružen s alkoholizmom kao etiološkim čimbenikom, visoki CVT pri prijemu >15, te diureza manja od 500 ml nakon 24 sata po prijemu.

Ovi opći pokazatelji te hiperglikemija, hipertrigliceridemija i višak baza u arterijskoj krvi utvrđenih odmah pri prijemu bolesnika, mogli bi se nazvati **INTENZIVNI SKOR** ranog prepoznavanja teških oblika AP. Ovakva kombinacija kliničkih i biokemijskih parametara omogućava uvid u procjenu težine bolesti, svakodnevno praćenje tijeka bolesti te pravovremenu primjenu svih metoda agresivnog intenzivnog liječenje bolesnika s teškim oblikom AP. Ovi parametri pouzdano i rano predviđaju ishod teških oblika AP, a time i pravovremeno intenzivno liječenje kako bi se spriječile komplikacije koje zahtijevaju skupo liječenje. Jednostavni su za primjenu, mogu se primijeniti već pri dolasku i ponavljati svaki dan, ne zahtijevaju velika novčana sredstva i njihovim ponavljanjem moguće je pratiti klinički tijek i oporavak bolesnika. Apache II bodovni skor veći od 8 bodova pri prijemu bolesnika, je također dobar prediktor lošeg ishoda bolesti, ali kako se on sam sastoji od 13 faktora, ne može se uzeti kao najmanji broj prognostičkih pokazatelja, a što je bio cilj ovog rada.

U ovom istraživanju slikovne metode se nisu pokazale pouzdanima za rano prepoznavanje teških oblika AP, jer one relativno kasno utvrđuju raširenost bolesti.

Na temelju iznijetog, ovo istraživanje daje doprinos rasvjetljavanju relacije između najmanjeg broja pouzdanih prognostičkih parametara i ishoda AP, što mu daje važne praktične implikacije u liječenju AP a time i bitan znanstveni značaj.

6. ZAKLJUČCI

Akutni pankreatitis je vrlo kompleksna bolest i usprkos postojanju niza različitih biokemijskih, kliničkih i slikovnih parametara za procjenu težine bolesti, nije uvijek lako na osnovu vrijednosti tih parametara na samom početku predvidjeti kakav će biti daljnji klinički tijek i ishod bolesti. Stoga se je ovim istraživanjem, u kojem je obuhvaćena grupa od 60 bolesnika koji su bolovali od akutnog pankreatitisa i bili hospitalizirani u Kliničkoj Jedinici za intenzivnu medicinu Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur u Zagrebu, nastojao utvrditi najmanji broj parametara kojima bi se u prvih 48 sati utvrdila težina bolesti, te ovisno o tome odredili oni bolesnici kojima je neophodno odmah započeti intenzivno liječenje.

Bolesnici su već pri prijemu, temeljem 5 Ransonovih parametara, podijeljeni na dvije grupe. Bolesnici s do tri pozitivna Ransonova parametra svrstani su u grupu bolesnika s lakim AP (N= 36), a oni s više od tri u grupu s teškim AP (N=24). Svakom je bolesniku iz obje grupe učinjena opsežna obrada koja je obuhvaćala niz kliničkih, biokemijskih i slikovnih parametara.

Ishod bolesti bio je vrednovan brojem potrebnih dana liječenja u JIL-u, brojem i vrstom komplikacija, brojem potrebnih hitnih kirurških intervencija i stopom mortaliteta.

Temeljem učinjene obrade, od 34 kontrolirana biokemijska parametra, željeli smo izdvojiti najmanji broj onih biokemijskih parametara koji bi bili dobri prediktori lošeg ishoda akutnog pankreatitisa i pomoću kojih bi se već u prvih 48 sati po prijemu bolesnika na Kliniku mogao predvidjeti daljnji tijek bolesti te, prema njima, pravovremeno poduzeti mjere intenzivnog liječenja.

U pokušaju ostvarenja predloženog cilja – utvrđivanja najmanjeg broja pokazatelja ranog predviđanja teškog oblika akutnog pankreatitisa, statističkom smo obradom odabrali slijedeće parametre, kojima smo već pri prijemu bolesnika na Kliniku najuspješnije mogli predvidjeti budući loš ishod bolesti:

- 1. hiperglikemija >11 mmol/L**
- 2. hipertrigliceridemija >3 mmol/L**
- 3. višak baza > - 4 mmol/L**

Svi su ti parametri imali visoku statističku značajnost predviđanja razvoja težih oblika akutnog pankreatitisa na razini signifikantnosti od 95%.

Uz navedene biokemijske parametre, ovim su se istraživanjem, neočekivano, i neki opći klinički parametri pokazali kao dobri rani prediktori lošeg ishoda bolesti. To su bili:

- 1. CVT pri prijemu >15**
- 2. oskudna diureza – manja od 500 ml nakon 24 sata od prijema**

Lošiji ishod se mogao očekivati i kod muškaraca sa konzumacijom alkohola kao etiološkim čimbenikom akutnog pankreatitisa.

Kombinaciju ova dva opća pokazatelja, uz spomenutu hiperglikemija, hipertrigliceridemija i višak baza u arterijskoj krvi utvrđenih odmah pri prijemu bolesnika, nazvali smo „**INTENZIVNI SKOR**“ za rano prepoznavanje teških oblika akutnog pankreatitisa. Prateći ishod bolesti i razvoj komplikacija, ustanovili smo da je 18 bolesnika sa 4 i 5 pozitivnih varijabli kod prijema kasnije imalo značajno teži klinički tijek od preostalih 42 bolesnika sa 3 ili manje pozitivnih varijabli. Među njima čak je 94% imalo znakove renalne insuficijencije, 91% ARDS-a, 93% multiorgansko zatajenje, a umrlo je 12 od 18 bolesnika (67%), ili, od ukupno umrlih 13 bolesnika, njih 12 (92%).

Prema našem istraživanju, ovaj skor omogućava dobru procjenu težine bolesti, jednostavan je za svakodnevno praćenje tijeka bolesti te može pomoći kliničaru da pravodobno odredi primjenu svih onih metoda agresivnog intenzivnog liječenje potrebnih kod zbrinjavanja bolesnika s teškim oblicima AP. Na taj se način može pokušati spriječiti razvoj komplikacija, a ovisno o tomu i znatno skuplje liječenje. Relativno jednostavna izvedba, mogućnost primijene već pri dolasku i svakodnevno ponavljanje, ne zahtijeva velika novčana sredstva, a može pomoći u donošenju odluke o tipu i pristupu liječenju – internističkom konzervativnom ili kirurškom operativnom liječenju..

Apache II bodovni skor veći od 8 bodova pri prijemu bolesnika, prema očekivanim rezultatima iz literature i među našim je bolesnicima također bio dobar prediktor lošeg ishoda bolesti. Međutim, veliki broj parametara (13) koji se određuju za njegovo izračunavanje donekle otežava i poskupljuje svakodnevno određivanje.

Slikovne dijagnostičke metode, ultrazvučni i CT pregled s kontrastom (CECT), u ovom se istraživanju nisu pokazale dovoljno pouzdanim za rano prepoznavanje i predviđanje razvitka teških oblika akutnog pankreatitisa, jer su relativno kasno sa sigurnošću mogle utvrditi proširenost bolesti.

Temeljem ovog istraživanja smatramo da naš predloženi „**INTENZIVNI SKOR**“ za rano prepoznavanje teških oblika akutnog pankreatitisa predstavlja jednostavan, pouzdan i prihvatljiv način za procjenu težine akutnog pankreatitisa i može pomoći kliničarima pri odabiru onih bolesnika kojima će biti potrebno intenzivno praćenje bolesti u Jedinicama intenzivnog liječenja. On daje dobru mogućnost ranog predviđanja težeg tijeka bolesti i ranu primjenu intenzivnog medikamentnog ili operativnog liječenja, a što bi moglo značajno smanjiti broj ozbiljnih komplikacija bolesti i poboljšati klinički ishod.

7. SAŽETAK

CILJ RADA: Cilj ovog rada bio je u bolesnika s akutnim pankreatitisom utvrditi najmanji broj prognostičkih parametara kojima bi se u roku od 48 sati po prijemu bolesnika na Kliniku, mogao utvrditi tijek bolesti i pravovremeno prepoznati loš ishod bolesti.

PACIJENTI I METODE: Ovim je radom obuhvaćena grupa od 60 bolesnika u dobi od 18-90 godina (prosječna dob bila je 57,77 godina), koji su bolovali od akutnog pankreatitisa i bili liječeni u Kliničkoj Jedinici za intenzivnu medicinu Interne Klinike KB Merkur u Zagrebu. Dijagnoza bolesti postavljena je temeljem akutne boli u abdomenu te povišenjem amilaze u serumu 3x više od normalnih vrijednosti. Kod svih liječenih bolesnika, svakodnevno se je uz klinički pregled mjerio centralni venski tlak, satna diureza te vršio hemodinamski i respiratorni nadzor. U svih bolesnika pratili su se brojni biokemijski parametri, koji su redovito kontrolirani pri prijemu, nakon 24, 48 i 72 sata. Od ostalih pretraga kontrolirani su UZV gornjeg abdomena, CT s kontrastom s određivanjem Balthazar bodovnog skora, RTG pluća i srca i EKG.

Bolesnici su pri prijemu prema Ransonovim parametrima podijeljeni u dvije grupe: grupu od 36 bolesnika s lakim akutnim pankreatitisom i grupom od 24 bolesnika s teškim akutnim pankreatitisom. Nadalje, podijeljeni su po spolu i etiologiji bolesti (bilijarni pankreatitis, alkoholni pankreatitis i idiopatski). Statistička obrada i analiza svih prikupljenih podataka za opis statusa akutnog pankreatitisa sastojala se je od temeljnog opisa svih u istraživanju korištenih varijabli. Testirano je niz hipoteza o mogućem utjecaju tih varijabli na težinu pankreatitisa, prema stopi bolničke smrtnosti, potrebi za hitnim kirurškim liječenjem, dužini liječenja u JIL-u i razvoju komplikacija.

REZULTATI: učinjenom obradom utvrđen je najmanji broj biokemijskih parametara, utvrđenih već pri prijemu bolesnika, a koji dobro koreliraju s težinom kliničke slike. To su bili: hiperglikemija (GUK>11mmol/L, hipertrigliceridemija (kolesterol pri prijemu >3mmol/L) te višak baza u arterijskoj krvi (> - 4 mmol/L). Statistička značajnost ovih parametara je na razini signifikantnosti od 95%. Uz navedene biokemijske parametre, ova studija pokazala je i neočekivane rezultate a to su utvrđeni neki opći klinički pokazatelji kao prediktori teškog oblika akutnog pankreatitisa. To su bili: visoki CVT pri prijemu (>12cmH₂O) te diureza manja od 500 ml 24 sati po prijemu bolesnika na Kliniku. Također smo ustanovili da je muški spol udružen s alkoholizmom kao etiološkim čimbenikom imao kasniji lošiji tijek bolesti.

Kombinaciju navedenih općih kliničkih i biokemijskih parametara nazvali smo „INTENZIVNIM SKOROM“ rane predikcije teškog oblika akutnog pankreatitisa.

Apache II skor >8 bodova pri prijemu je također prediktor lošeg ishoda, ali kako se on sastoji od 13 parametara, a cilj ove studije bio je utvrđivanje što manjeg broja pokazatelja, to nije razmatran kao dovoljno pouzdan pokazatelj.

U ovoj studiji nalazi slikovnih metoda u prvih 48 sati nisu bili pouzdani rani prediktori lošeg ishoda.

ZAKLJUČAK: Na osnovi iznijetih kliničkih i biokemijskih parametara i predloženog „INTENZIVNOG SKORA“, moguće je pravovremeno otkriti one teške oblike akutnog pankreatitisa koje je potrebno liječiti i pratiti u jedinicama intenzivne skrbi, te u njih pravovremeno odrediti potrebu za agresivnijim internističkim ili kirurškim liječenjem.

8. SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this study was to identify the minimum of prognostic parameters which may in patients with acute pancreatitis within 48 hours upon admission to the hospital be instrumental for the assessment of the course of the disease and early prediction of the adverse clinical outcome.

PATIENTS AND METHODS: The study included 60 patients, aged 18-90 years (average age 57.77 years) who had been suffering from acute pancreatitis and had been treated at the Clinical Intensive Care Unit of the Department of Internal Medicine, University Hospital Merkur, Zagreb. The diagnosis of the disease was made based on the presence of acute abdominal pain and levels of serum amylase that were three or more times upper limit of normal. All patients had clinical examinations, central venous pressure and hourly diuresis measurement, and hemodynamic and respiratory status monitoring on a daily basis. In all patients, a number of diverse biochemistry parameters were monitored, and followed-up regularly on admission and at 24, 48 and 72 hours thereafter. Other examinations included ultrasonography (US) of the upper abdomen, contrast enhanced computer tomography (CECT) with establishing disease severity using the Balthazar score, chest radiography and electrocardiography (ECG).

On admission, the patients were divided into two groups according to Ranson's criteria: group consisting of 36 patients with mild acute pancreatitis and group of 24 patients with severe acute pancreatitis. The patients were further divided based on gender and etiology of the disease (biliary, alcoholic, or idiopathic pancreatitis). Statistical processing and analysis of all data collected for the description of the state of acute pancreatitis comprised a detailed definition of all variables used in the investigation. A series of hypotheses on possible influence of these variables on pancreatitis severity, according to the hospital mortality rate, necessity for emergency surgery, the length of treatment in intensive care, and development of complications, were tested.

RESULTS: The evaluation performed has determined the minimum of biochemistry parameters, established as early as at the time of the patient's admission to the hospital, which correlate well with the severity of the clinical symptoms. These included: hyperglycemia (glucose > 11 mmol/L), hypertriglyceridemia (cholesterol on admission >3 mmol/L), and base excess in the arterial blood (>-4 mmol/L). The statistical significance of these parameters is at the level of significance of 95%. This study, in addition to the former biochemical parameters, has also yielded the unexpected results, those being some general clinical factors established as the predictors of the severe form of acute pancreatitis. These included: an increased central venous pressure (>12 cm H₂O), and a diuresis lower than 500

ml/24 h of admission to the hospital. Moreover, we have found that the male gender accompanied by alcoholism as an aethiological factor is associated with a poorer subsequent clinical course of the disease.

The authors termed the combination of general clinical and biochemistry parameters mentioned above „INTENSIVE SCORE“ of the early prediction of the severe form of acute pancreatitis.

The APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) score >8 at admission is also an indicator of the adverse outcome; however, as it is based on 13 parameters, and the objective of this study was to establish the lowest possible number of predictive factors, this system has not been considered as an indicator reliable enough to be used.

In this study, the results of imaging methods in the first 48 hours failed to demonstrate ability to reliably predict the poor outcome.

CONCLUSION: Based on the clinical and biochemistry parameters mentioned above and the proposed „INTENSIVE SCORE“, it is possible to detect in a timely manner the forms of severe acute pancreatitis which require treatment and monitoring in the intensive care unit, and in those cases to indicate the early need for a more aggressive medical or surgical treatment.

9. LITERATURA

1. Bernstein A, Bernstein HC. *Medicine in Talmud*. *Calif Med* 1951;74:267-268
2. Tsuchiya R, Fujisawa N: *On the etymology of pancreas*. *Int J Pancretol* 1997;21:269
3. Fitzgerald P. *Medical anectodes concerning some diseases of pancreas*. In: Fitzgerald P.J. (ed). *The pancreas*. Baltimore, Wiliam and Wikins 1980:1-29
4. Yusuketando i sur. *A Brief Outline of the History of Pancreatic anatomy*. *Dig Surg* 2010;27:84-86
5. Sachs M. *Study of the pancreas and its inflammatory diseases from 16 th-19 th century*. *Zentralbl Chir* 1993;118:702-711
6. Nicolson M: *Giovanni Battista Morgagni and eighteenth century physical examination*. In: Lawrence C (ed) *Medical Theory, Surgical Practice: Studies in the History of Surgery* London, Routledge 1992,pp 101-34
7. Parshall W, Remine WH. *Internal drainage of Pseudocysts of the Pancreas*. *AMA Arch Surg* 1965; 9 (3):480-484
8. Langerhans P (1869). *Beitrage zur mikroskopische anatomie der Bauchspeicheldrusse*. Inaugural dissertation. Berlin:Gustav Lange
9. Truton JS. *Biochemistri and clinical chemistri - A retrospect*. *J Clin Chem Clin Biochem* vol 20,1982,pp 243-252
10. Fitz RH. *Acute pancreatitis:a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis*. *Boston Med Surg* 1889;120:181-7,205-7,229-35
11. Chiari H. *Uber die Selbstverdauung des menschlichen Pancreas*. *Z Heilk* 1896;17:69-96
12. Opie EL. *The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis*. *Johns Hopks Hosp Bull* 1896.17:69-96
13. Lerch MM, Saluja A i sur. *Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum*. *Gastroenterology* 1993;104:853-51
14. H.Reyerson Decker. *The Recognition of Pancreatic Insufficiency with special reference to the Loewi test*: *Boston Med SurgJ* 1917;176:867-871. June 21,1917
15. Summers W. *Acute alcoholic pancreatitis*. *Dublin J Med Sci* 1917;143:244-247
16. Elman R, Arneson N, Graham E: *Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study*. *Arch Surg* 1929;19:943-967
17. Steinberg W, Tenner S. *Acute pancreatitis*. *N Engl J Med* 1994;330:1198-1210
18. Pollack A. *Acute pancreatitis: Analysis of 100 patients*. *Brit Med J* 1959;1:6
19. Thoeni R, Blumhenberg F. *Pancreatic imaging*. *Radio Clin North Am* 1993;31:1085-1113
20. Haga J, Aldifi R i sur. *Computed tomography of the pancreas*. *Radiology* 1976;120:589-595
21. Corfield A, Cooper M i sur. *Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence*. *GUT* 1985;26:724-
22. Assmus C, Petersen M i sur. *Epidemiology of acute pancreatitis in a defined German population*. *Digestion* 1996;57:A217

23. Lankisch P. *Epidemiology of acute pancreatitis*. In: Buchler M, Uhl W i sur. *Acute pancreatitis, novel concepts in biology and treatment*. Berlin - Wiena. Blackwell Verlag 1999:145-153
24. Jakkola M, Nordback I. *Pancreatitis in Finland between 1970 i 1989*. *Gut* 1993;34:1255-1260.
25. Sand J i sur. *The incidence of acute alcoholic pancreatitis follows the change in alcohol consumption in Finland*. *Pancreatology* 2006 (6):323-405
26. Brown A, Young B, Morton J i sur. *Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trend in the USA from 1997-2003*. *JOP*. 2008;9:408-14
27. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB i sur: *Its occurrence and early prediction*. *Pancreatology* 2001;1:237-41
28. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. *No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis*. *Pancreas* 2000;20:319-22
29. De Beaux AC, Palmer KR, Carter DC. *Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis; an analysis of 279 cases*. *Gut* 1995;37:121-6
30. Perez A, Whang EE, Brooks DC i sur. *Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis?* *Pancreas* 2002;25:229-33
31. Isenmann R, Runzi M, Kron M i sur. *Prophylactic antibiotic treatment in a patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial*. *Gastroenterology* 2004,126:997-1004
32. Rahman SH, Ibrahim K, Larvin M i sur. *Assotiation of antioxidant enzyme gene polymorphism and glutathione status with severe acute pancreatitis*. *Gastroenterology* 2004;126:1312-22
33. Khan AA, Parekh D, Cho Y i sur. *Improved prediction of outcome in patients with severe acute pancreatitis by the Apache II score at 48 hours after hospital admission compared with the Apache II score at admission*. *Acute physiology and chronic health evaluation*. *Arch Surg* 2002;137:1136-40
34. Gotzinger P, Wamser P, Exner R i sur. *Surgical treatment of severe acute pancreatitis: Timing of operation is crucial for survival*. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:205-11
35. Gronroos JM, Nylamol EI. *Mortality in acute pancreatitis in Turku University Central Hospital 1971-1995*. *Hepatogastroenterol* 1999;46:2572-2574
36. Wison C, Imrie CW. *Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985*. *Br J Surg* 1990;77:731-734
37. Malcynski JT, Iwanov IC, Burchard KW. *Severe pancreatitis. Determinants of mortality in a tertiary referral center*. *Arch Surg*, 1996;131:242-246
38. Werner J, Hartwig W i sur. *Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis*. *Pancreatology* 2003,3:115-27
39. Isenmann R, Rau B, Beger HG. *Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis*. *Br J Surg* 1990;86:1020-4

40. *Mc Kay CJ, Buter A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. Pancreatology 2003;3:111-4*
41. *Halonon KI, Pettila V i sur. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. Crit Care 2002;30:1274-9*
42. *Pederzoli P, Bassi C i sur. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. Surg Gynecol Obstet 1993;176:480-3*
43. *Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner S i sur. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? Int J Pancreatol 2000;28:91-5*
44. *Company A, Saez J, Martinez J i sur. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. Pancreatology 2003;309-315*
45. *Gloor B, Muller CA, Worni M. Pancreatitis infection in severe pancreatitis: The role of fungus and multiresistant organismus. Arch Surg 2001;136:592-6*
46. *Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug –induced pankreatitis: an update J Clin gastroenterol 2005;39:709- 16*
47. *Gullo M, Migliori M, Olah A i sur. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. Pancreas 2002;24(3):223-7*
48. *Dominguez-Munoz JE. Clinical pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons. Oxford: Blackwell Publishing 2005.*
49. *Andersson R, Andersson B, Haraldsen P i sur. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. Scand J gastroenterol 2004;39(9):891-4*
50. *Kim CD. Current status of acute pancreatitis in Korean. Korean J Gastroenterol 2003;42(1):1-11*
51. *Miho Sekimoto, Tadahiro takada, Yoshifumi Kawarda i sur. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history and outcome predictors in acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2006)13:10-24*
52. *Huis M, Balija M, Lojna-Futak I, Štulhofer M. Acta Medica Croatica 2001;55(2):81-5*
53. *Hadžić N. Epidemiologija bolesti gušterače. U: Bilić A i sur. Bolesti gušterače. Zagreb, Medicinska naklada, 1993;1-2*
54. *Steinberg W, Tenner S: Acute pancreatitis. N Engl J Med 1994;330:1198- 1210*
55. *Diehl AK, Holleman DJ i sur. Gallstone size and risk of pancreatitis. Arch Intern Med 1997;157:1674-8*
56. *Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1994;89:1863*
57. *Chick J, Kempainen E. Estimating alcohol consumption. Pancreatology 2007;7:157-161*
58. *Nordback IH, MacGowan S, Potter JJ. The role of acetaldehyde in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. Ann Surg 2001;214:671-8*

59. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J i sur. *A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. Pancreatology* 2008;8:63
60. Ros E, Navarro S, Bru C i sur. *Occult microlithiasis in „idiopathic“ acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. Gastroenterol* 1991;101:1701-9
61. Coyle WJ, Pineau BC i sur. *ERCP, biliary analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. Gastrointest Endosc* 2002;55:157
62. Charnley RM. *Hereditary pancreatitis. World J Gastroenterol* 2003;9(1):1-4
63. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Di Magno EP i sur. *Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group . J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6
64. Tang SJ, Rodriguez-Frias E, Singh S i sur. *Acute pancreatitis during pregnancy. Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:85
65. Cooper St, Slivka A. *Incidence, risk factors and presentation of post- ERCP pancreatitis Gastroenterol Clin North Am* 2007;36 (2):259-76
66. Fung AS, Tsiotos GG, Sarr MG. *ERCP- induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? Pancreas* 1997;15:217-21
67. Christoforidis E, Goulimaris I i sur. *Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. Endoscopy* 2002;34(4):286-92
68. Pollock AV. *Acute pancreatitis: analysis of 100 patients. BMJ* 1959:6-14
69. Toskes PP. *Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783-91
70. Murase T. *Pathophysiology and gene analysis of serum lipoprotein disorders: lipoprotein lipase deficiency (in Japanese). Nippon Rinsho (Japanese journal of clinical medicine, in Japanese) 1994;55:3221-7*
71. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD III. *Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. Am J Gastroenterol* 1995;90:2134-9
72. Bess MA, Edis AJ, van Herden JA. *Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? JAMA* 1980;243:246
73. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW i sur. *Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat. Gastroenterol* 1995;109 (1):239-46
74. Feldstein JD, Johnson FR i sur. *Acute haemorrhagic pancreatitis and pseudocyst due to mumps. Ann Surg* 1974;180(1):85-8
75. Morović Vergles J, Sabljarić Matovinović M, Šćrbec B, Prskalo M, Naumovski-Mihalić S, Prkačin I, Škegro D. *Acute pancreatitis caused by Ascaris lumbricoides in acute renal failure: case reports. Liječ Vjesn* 1995 Jun;117 Suppl2:87-8
76. Manes G, Balzano A i sur. *Helicobacter pylori and Pancreatic Disease. JOP. J pancreas (online)* 2003;4(3):111-116

77. Naumovski-Mihalic S, Katicic M i sur. *Helicobacter pylori* infection as a cause of acute pancreatitis: Facts or Fiction ? *Helicobacter* 2006;11:321-415
78. Blum A, Podvitzky O i sur. Acute pancreatitis my be caused by H1N1 influenza A virus infection . *JMAJ*.Vol 2. October 2010
79. McArthur KE: Rewiew article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(1):23-38
80. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:823-37
81. Mirete G, Masia M, Gutierrez F i sur. Acute pancreatitis as a complication of ritonavir therapy in a patient with AIDS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(11):810-11
82. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198- 210
83. Mallory A, Kern JF Jr. Drug induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterol* 1980;78(4):813-820
84. Badalov N, Baradarian R. Drug induced acute pancreatitis : an evidence –based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(6): 648-61
85. Maxon CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2,3 dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992;87:708-13
86. Capell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. *Am J Med* 1995;98:243-48
87. Farman J, Brunetti J. AIDS related cholangiopancreatographic changes. *Abdom Imaging* 1994;19(5):417-22
88. Bush ZM, Kosmicki LA. Acute pancreatitis in HIV-infected patients: are etiologies changing since the introduction of protease inhibitor therapy? *Pancreas* 2003;27(1):e1-5
89. Vucelić B: Patogeneza i patofiziologija akutnog pankreatitisa. U: Bilić A i sur: Bolesti gušterače. Medicinska naklada, Zagreb, 1993:101-110
90. Opie El. The relation of cholelithiasis to disease oft he pancreas and to fat necrosis . *John Hopkins Hosp Bull*,1901,12:19-21
91. Lerch MM, Weidenbach H i sur. Pancreatic outflow obstruction as the critical event for human gallstone induced pancreatitis. *Gut* 1994;35:1501-3
92. Opie EL: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901,12:182-192
93. Steer LM: Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. In: Go VLW, Di Magno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA (eds). *The pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*. Nd edn. Raven Press, New York 1993, pp581-591

94. Braganza JM. *Evolution in pancreatitis*. In: Braganza JM(ed) *The pathogenesis of pancreatitis: Based on a symposium held on 15 November 1990 at the University Press, Manchester-New York 1991, pp 19-33*
95. Blackstone MO. *Acinor-cell or interstitial space: where is pancreatitis initiated?* *N Engl J Med*,1987;317:319-320
96. Kruger BE, Albrecht MM. *The role of Intracellular Calcium Signaling in Premature Protease Activation and the Onset of Pancreatitis*. *Amer J Pathol* 2000; 157:43-50
97. Klopell G. *Pathology of severe acute pancreatitis*. In: Bradley III.E.L.(ed).*Acute pancreatitis. Diagnosis and therapy*. Raven Press.New York 1994, pp 35-46
98. Sakorafas GH, Tsiotos GG i sur. *Ischemic necrotizing pancreatitis*. *Int J Pancreatol* 1998;24:117-21
99. Gross V, Leser HG. I sur. *Inflammatory mediators and cytokines: new aspects of the pathophysiology and assesment of severity of acute pancreatitis*. *Hepatogastroenterol* 1993;40:522-531
100. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P i sur. *Pancreatic necrosis develops within four days after the acute attack*. *Gastroenterology* 1991;100(5 pt 2:A302)
101. Dugernier T, Starkel P, Lattere PF. *Severe acute pancreatitis: pathophysiology mehanisms underlying pancreatic necrosis and remote organ damage*. *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59(3): 178-85
102. Papa B. *Akutni pankreatitis*. U: Vucelić B i sur. *Gastroenterologija i hepatologija*. Medicinska naklada Zagreb 2002; 961-1000
103. Havel RJ. *New aspects of pathogenesis and diagnosis*. *Med Clin North Am* 1982;66:441
104. Rivellese AA, De Natale C, Di Marino L i sur. *Exogenous and endogenous postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetic patients with optimal blood glucose control and optimal fasting triglyceride levels*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2153
105. Bradley EL3rd. *A clinically based classification system for acute pancreatitis*. Summary of the *International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 trough 13, 1992*. *Arch Surg* 1993;128:586-590
106. Bradley EL III. *A clinically based classification system for acute pancreatitis*. *Ann Chir* 1993;47:537-541
107. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. *Acute pancreatitis : a hystorical perspective*. *Pancreas* 2009;38:355-366
108. Bradley EL. *The necessity for a clinical classification of acute pancreatitis: Diagnosis and therapy*. New York: Raven Press, 1994; 4:27-32
109. Srikanth G, Sikora SS, Baijal SS, Ayyagiri A, Kumar A i sur. *Pancreatic abscess : 10 years experience*. *ANZ J Surg* 2002;72:881-886

110. *Buter A, Imrie CW, Carter CR i sur. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. Br J Surg 2002;89:298-302*
111. *Banks PA, Freeman ML, the Practise Parameters Committee of the American College of Gastroenterology(2006). Practise guidelines in acute pancreatitis. Am j Gastroenterol 2006;101:2379-2400*
112. *Baron TH, Morgan DE, Vickers SM, Lazenby AJ. Organized pancreatic necrosis: endoscopic, radiologic and patologic features of a distinct clinical entity. Pancreas 1999;19: 105-108*
113. *Hansen BO, Schmidt PN. New classification of acute pancreatitis. Ugeskr Laeger 2011, Jan 3;173(1):42-44*
114. *Buchler M. Objectification of the severity of acute pancreatitis. Hepato-Gastroenterol 1991;38:101-108*
115. *Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1984. 159:343-347*
116. *Meyers MA, Feldberg MA. Grey Turner sign and Cullen s sign in acute pancreatitis. Gastrointest Radiol 1989;14(1):31-7*
117. *Kesavan CR, Pitchumoni Cs, Marino WD. Acute painless pancreatitis as a rare complication in Legionnaires disease. Am J Gastroenterol 1993;88:468-9*
118. *Francombe J, Kingsnorth AN, Tunn E. Panniculitis, arthritis and pancreatitis. Br J Rheumatol 1995;34:680-3*
119. *Rau B, UHL W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. World J Surg 1997;21:155-61*
120. *Umeno Y, Otsuka J, Sasatomi E. Development of colonic necrosis following severe acute pancreatitis. Intern Med 2000;39:305-8*
121. *Ante Bilić i sur. Bolesti gušterače , Medicinska naklada , Zagreb, 1993:str 111-114*
122. *Dominguez –Mufioz JE. Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase ? In: Buchler M, Uhl E i sur. Acute Pancreatitis:Novel Concepts in Biology and Therapy. London:Blackwell Science, 1999;171-80*
123. *Vucelić B. Amilaza- kliničko značenje i interpretacija hiperamilazemije i hiperamilazurije . Liječnički Vjesnik 1979;101:148-152*
124. *Gumaste VV, Roditis N. Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1993;88:2051-5*
125. *Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory test sin acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1309-18*
126. *Treacy J, WilliamsA i sur. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. ANZ J Surg2001;71:577-82*
127. *Swensson EE, Maul KI. Clinical significance of elevated serum and urine amylase levels in patients with appendicitis. Am J Surg 1981;142:667-70*

128. Tenner S, Steinberg W. The admission serum lipase. Amylase ratio differentiates alcoholic from nonalcoholic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(12):1775-8
129. Poulakkainen P, Valtonen V, Paanen A, Schroder T. C-reactive protein(CRP) and phospholipase A2 in assessment of acute pancreatitis. *Gut* 1987;28:764-771
130. Barauskas G, Švagždys A, Maleckas A. C- reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina*(2004) Vol. 40. No 2
131. Naumovski-Mihalić S, Papa B, Colic_Cvrlje V, Katicic M, Prskalo M, Sabaric B, Ticak M, Scrbec B, Skegro D, Prkacin I, Micetic V, Skurla B. Ultrasonographic parameters- prognostic value in acute pancreatitis. *Neurologia Croatica* 48 (1999);1: 91-96
132. Naumovski-Mihalić S, Prkacin I, Scrbec B, Colic-Cvrlje V, Sabaric B, Cetinic N, Colic A. Current management of pancreatic pseudocysts. *Neurologia Croatia*, 49 (2000); 1:175-179
133. Balthazar EJ i sur. Contrast enhanced computed tomography in acute pancreatitis. Is it beneficial or harmful? *Gastroenterol* 1994;106:259-262
134. NIH-state of the science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consensus State Sci Statements* 2002;19:1-26
135. Makary MA, Duncan MD. The role of magnetic resonance cholangiography in the management of patients with gallstone pancreatitis. *Ann Surg* 2005;241:119-124
136. Modifi R, Duff MD, Wigmore SJ i sur. Assotiation between early systemic inflammatory response severity of multiorgan dysfunction and death. *Br J Surg* 2006;93:738-744
137. Hagiwara A, Miyauchi H, Shimazaki S. Predictors of vascular and gastrointestinal complications in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008;8:211-8
138. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker of for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20:367-372
139. Ranson JHC, Rifkind KM, Rose DF i sur. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surgery, Ginecology and Obstetrics* 1994;139:69-81
140. Ranson J. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol.* 1982; 77:633-38
141. Larvin M. Assessment of clinical severity and prognosis . In : Berger HG i sur. *The pancreas* , Blackwell Science: New York, 1998:489-502
142. De Bernardinis M, Violi V i sur. Discriminant power and information of Ransons prognostic signs in acute pancreatitis: A meta analysis study. *Crit care Med* 1999;27:2272-83
143. Tarar NA, Iqbal A. evaluation of modified glasgow/Imrie scoring system. *Professional Med J Jun* 2010;17(2):199-204
144. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis.: A comparative study of Apache II, clinical assessment and multiple factor scoring system. *Br J S URG* 1990;77:1260-1264

145. Vikesh K. Singh, Bechien U.Wu, Thomas L. Bolen. *A prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis. The Am J of Gastroenterol* 2009;104:966-971
146. R. Mofidi, P.V. Patil, S.A. Sutie, R.W.Parks. *Risk assessment in acute pancreatitis. British Journal of Surgery* 2009;96:137-150
147. Balthazar EJ. *Staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am* 2002;40:1199-1209
148. Arvantikas i sur. *CT and MR imaging in the assessment of acute pancreatitis. Gastroenterology* 2004;126:715-923
149. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. *Acute pancreatitis value of CT in establishing prognosis. Radiology* 1999;174:331:336
150. Swaroop VS, Chari ST i sur. *Severe acute pancreatitis. JAMA* 2004;291:2865
151. Tao HQ, Zhang JX, Zou SC. *Clinical characteristics and management of patients with early acute severe pancreatitis: experience from a medical center in China. World J Gastroenterol* 2004;10:919-921
152. Neoptolemus JP, Kemppainen EA i sur. *Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide. A multicentre study. Lancet* 2000;355:1955-1960
153. Heinrich S, Schafer M. *Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look established paradigms. Ann Surg* 2006;243:154-168
154. Brown A, Baillargeon JD i sur. *Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? Pancreatology* 2002;2:104-107
155. Tenner S. *Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. Am J Gastroenterol* 2004;99:2489-94
156. Thompson DR. *Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi. A review of therapeutic implications in treating pancreatitis. Am J Gastroenterol* 2001;96:1266-1272
157. Cai J, Zhou W, Luo HS, Peng LV : *Effect of proton pump inhibitor on amylase release from isolated pancreatic acini. In vitro Cell Dev Biol Anim* 2007; Jan ;43(1):25-27
158. Petrov MS i sur. *Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomised trials. Arch Surg* 2008;143:1111 - 1117
159. Eatock FC, Chong P i sur. *A randomised study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. Am J Gastroenterol* 2005;100::432-439
160. Naumovski-Mihalić S. *Liječenje akutnog pankreatitisa. Liječ Vjes* 2009(suppl3);137:15-18
161. Besselink Mg i sur. *Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised double blind placebo-controlled trial. Lancet* 2008;371:651-659
162. Oria A, Cimmino D i sur. *Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopacreatic obstruction: a randomised clinical trial. Ann Surg* 2007;245:10-17

163. Ayub K, Imada R, Slavin J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD0003630
164. Luiten EJ i sur. Prognostic importance of gram-negative intestinal colonization preceding pancreatic infection in severe acute pancreatitis. Results of a controlled clinical trial of selective decontamination. *Inten Care Med* 1998;24:438-445
165. Isenmann R, Runzi M i sur. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis. placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterol* 2004;126:997-1004tz
166. De Waele IJ, Vogelaers D i sur. Fungal infection in patients with prophylactic antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:208-213
167. Uhl W, Warshaw A, Imrie C i sur. Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-573
168. Furuya T, Komatsu M i sur. Plasma exchange for hypertriglyceridemic acute necrotizing pancreatitis: report of two cases. *Ther Apher* 2002;6:454
169. Loo CC, Tan JY. Decreasing the plasma level in hypertriglyceridaemia-induced pancreatitis in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:241
170. Waldemar Uhl, Andrew Warshaw, Clement Imrie, Claudio Bassi, Paul G. Lankisch, Peter A. Banks i sur. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-573
171. Naumovski-Mihalic S, Papa B, Colic-Cvrlje V, Katicic M, Prskalo M, Sabaric B, Ticak M, Scrbec B, Skurla B, Filipec T. Strategy for the treatment of pancreatic pseudocyst. *Endoscopy* 1999; 31(Suppl). Classen M (ur)
172. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robin ML, Kenney PJ. Pancreatitis fluid collection prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997;203:773-778
173. Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE i sur. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology* 2003;3: 309- 315
174. Mentula P, Kylanpa ML, Kemppanen E i sur. Early prediction of organ failure by combined marker in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005;92:68-75
175. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta classification (3rd revision). Assesed 1 april 2009.
176. Bollen TL, van Santwort HC, Baselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, Gooszen HG. Dutch Acute Pancreatitis Study Group. *Br J Surg* 2008 Jan;96 (1):6-21
177. CJ McKay, CW Imrie. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Brit J Surg* 2004; Volume 91, Issue 1: 1243-1244
178. Halonen RJ, Leppaniemi AR, Puolakkainen PA. Severe acute pancreatitis: prognostic factors in 270 consecutive patients. *Pancreas* 2000;21: 266-271

179. *Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis : clinical course and management. World J Gastroenterol 2007; 13: 5043-5051*
180. *Guillermo Robles-Diaz, Fred S. Gorelik. Alcohol and acute pancreatitis. Yale J of Biology and Medicine,1997(70):77-82*
181. *Srdan Novovic, Anders Moler Anderson. Proinflammatory Cytokines in Alcohol or Galstone Induced Pancreatitis: A prospective study. JOP.J Pancreas (Online) 2009; May 18;10(3):256-262*
182. *Heidi E. Lilja, Ari Leppaniem, Esko Kempainen . Utilization of Intensive Care Unit Resources in Severe Acute Pancreatitis. JOP. J. Pancreas(Online) 2008;9(2):174-184*
183. *Marsh HM, Krishan I, Naessens. Assessment of prediction of mortality by using the APACHE II scoring system in intensive care units. Mayo Clin Proc 1990;65:1549-1557*
184. *Larvin M, McMahon MJ. APACHE II clinical assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet 1989; 2:201-205*
185. *Martinez J, Johnson CD, Sanchez –Paya J, dr Madaira E, Roblez-Diaz G i sur. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis . Pancreatology 2006; 6:206-209*
186. *Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factors in acute pancreatitis? Dig Dis Sci 1998; 43:2251-2254*
187. *Johnson CD, Toh SK, Campbell MJ. Combination of APACHE II skor and obesity score (APACHE – 0) for the prediction of severe acute pancreatitis. Pancreatology 2004;4:1-6*
188. *Gravante G, Garces G, Ong SL, Metcalfe MS, Berry DP, Lloyd DM i sur. Prediction of mortality in acute pancreatitis: a systematic review oft he published evidence. Pancreatology 2009;9:601-614*
189. *Vinslet M, Hall C, London NJM. Relation of diagnostic serum amylase levels to aethiology and severity of acute pancreatitis. GUT 1992;33:982-86*
190. *Tyler S, Mansour A , Walsh MR. Acute pancreatitis: Problem in adherence to guidelines. Cleveland Clin J of Medicine. December 2009;Volume 76, Number 12*
191. *Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB i sur. Fatal outcome in acute pancreatitis: Its occurence and early prediction. Pancreatology 2001;1:237-41*
192. *Rajaratnam SG, Martin IG. Admission serum glucose level: an accurate predictor of outcome in gallstone pancreatitis. Pancreas 2006;33:27-30*
193. *Lankisch PG, Blum T, Bruns A i sur. Has blood glucose level measured on admission in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? Pancreatology 2001;1:224-9*
194. *Farah J.Husain, Matthew J.Martin, Philipp S. Mullenix. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. Am J Surg 2003; 185:485-491*
195. *Sanchez-Lozada R, Chapa. Azuel O, Gutierrez-Vega R, Fernandez –Hidalgo e. Usefulness of Base Deficit as Prognostic Factors in Acute Pancreatitis. Gac Med Mex 2003;139(2)*

196. *Poornachandra Kuchangi Sureshchandra i sur. Cinical, Biochemical and Radiological Parameters at Admission Predicting Formation of a Pseudocysts in Acute Pancreatitis. Journal of Gastroenterol; Februar 2011, Vol 45 (Issue 2) p 159-163*
197. *Schutte K, Malfertheiner P. Markers of predicting severity and progression of acute pancreatitis.2008;Volume 22.Issue 1. 75:90*
198. *Silverstein W, Isikpff MB. Diagnostic imaging of acute pancreatitis; prospective study using CT and sonography. AJR 1981;137:497*
199. *Ricke S, Uhle C, Malfertheiner P. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis.Gut 2006;55:74-78*
200. *Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assesment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology 2002, 223;(3):603-13*
201. *De Waelle JJ, Delrue L, Hoste Ea i sur. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomographyas an early predictor of disease severity in acute pancreatitis:evaluation of a new scoring system. Pancreas 2007;34:185-190*
202. *Scott Tenner. Fluid Resuscitation in Severe Acute Pancreatitis. Gastroenterol and Hepatol .Volume 6, Issue 1, January 2011*
203. *Nicholas S. Solanki, Savio George Barreto. Fluid Therapy in Acute Pancreatitis. JOP J Pancreas(Online) 2011 Mar 9; 12(2):205-208*
204. *Matthew G. Warndorf,Jane T. Kurtzman, Micael J Bartel, Moungnyan COX, Todd A. Mackenzie, Paul Burchard, Stuart R. Gordon, Timothy B. Gardner. DDW,Chicago 2011,Scientific Session; Severe Acute Pancreatitis*
205. *Isenmann R, Rau B, Beger HG: Early severe acute pancreatitis ; characteristics of a new group. Pancreas 2001; 22:274-278*
206. *Rau BM, Bothe A, Kron M i sur. Role of early multisystem organ failure as major risk factor for pancreatic infections and death in severe acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:1053-1061*

10. ŽIVOTOPIS

Slavica Naumovski-Mihalić rođena je 1.11.1947 godine u Čupriji, R.Srbija. Osnovnu školu i gimnaziju prirodoslovnog smjera završila je u Zagrebu. Studirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, gdje je i diplomirala 1972 godine.

Od 1972-1979 radila je kao liječnik sekundarac na Internom odjelu Bolnice Bračak u Zaboku. Od 1979 godine započinje specijalizaciju iz interne medicine u KB „Sestre Milosrdnice“ te 1982 godine polaže specijalistički ispit. Od 1982 - 1985 Rukovoditelj je Službe za unutarnje bolesti Opće bolnice Bračak u Zaboku. 1984 godine diplomirala je na poslijediplomskom studiju iz gastroenterologije i hepatologije. Od 1985 godine radi u Kliničkoj jedinici za intenzivnu medicinu Interne klinike KB Merkur, a od 2003 godine je Pročelnik navedene jedinice. 1992 godine brani magistarski rad pod naslovom *Važnost biokemijskih i ehosonografskih parametara u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitisa*. 2003 godine položila je subspecijalistički ispit iz gastroenterologije i hepatologije. 2002 godine ispunjava sve zakonske uvjete te rješenjem Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske 2002 dobiva titulu primarius. Od 2000 godine član je transplantacijskog tima za bolesti jetre pri Centru za transplantaciju solidnih organa KB Merkur.

2005 godine kao član transplantacijskog tima, zajedno sa drugim članovima tima dobitnik je Nagrade grada Zagreba za medicinu. Od 2006 - 2008 godine bila je predavač na poslijediplomskom studiju iz Transplantacije jetre.

2003 godine Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta u Zagrebu te Odbor za doktorate prihvatili su predloženu temu doktorske dizertacije pod naslovom *Novi prognostički parametri u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitisa*, a temu je obranila pred Odborom za doktorate 20.1.2004 godine. Do sada je objavila oko 45 stručna i znanstvena rada u domaćim i stranim časopisima, te oko 50 sažetaka na domaćim i inozemnim skupovima.

Sudjelovala je na brojnim stručno-znanstvenim skupovima u Hrvatskoj i inozemstvu te u više znanstvenih projekata.

Član je Hrvatskog liječničkog Zbora, Hrvatske liječničke Komore, Hrvatskog društva za intenzivnu medicinu, Hrvatskog društva za gastroenterologiju i hepatologiju, Europske asocijacije za bolesti jetre, Europskog društva za bolesti pankreasa, Europskog društva za kliničku prehranu, Hrvatskog društva za prehranu, Hrvatskog društva za hospicij i palijativnu medicinu, Svjetskog udruženja gastroenterologa.