

# Endoskopsko liječenje komplikacija akutnog pankreatitisa

---

**Penavić, Mihovil**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:514479>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mihovil Penavić**

**Endoskopsko liječenje komplikacija akutnog  
pankreatitisa**

**Diplomski rad**



**ZAGREB, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice pod vodstvom izv.prof.prim.dr.sc. Tajane Pavić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AGA – Američko gastroenterološko društvo, engl. *American Gastroenterological Association*

AP – akutni pankreatitis

APA – Američko pankreatičko društvo, engl. *American Pancreatic Association*

APACHE – Pregled akutne fiziologije i kroničnog zdravlja, engl. *Acute Physiology and Chronic Health Examination*

BIA – analiza bioelektrične impedancije, engl. *bioelectrical impedance analysis*

BISAP – Indeks ozbiljnosti akutnog pankreatitisa, engl. *Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis*

BMI – indeks tjelesne mase, engl. *body mass indeks*

CI – interval pouzdanosti, engl. *confidence interval*

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjuterizirana tomografija

DMD – dualno modalitetna drenaža

DPPS – „double-pigtail“ plastični stent

ESPEN – Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam, engl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*

EWGSOP – Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba, engl. *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

ESGE – Europsko društvo gastrointestinalne endoskopije, engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

ETD – endoskopska transluminalna drenaža

ETN – endoskopska transluminalna nekrozektomija

EUZ – endoskopski ultrazvuk

FCSEMS – potpuno prekriveni samošireći metalni stentovi, engl. *fully covered self-expandable metal stents*

FiO<sub>2</sub> – frakcija inspiriranog kisika

FNA – aspiracija tankom iglom, engl. *fine needle aspiration*

Fr – French

HMB – β-hidroksi-β-metilbutirat

IAP – Međunarodno društvo za pankreatologiju, engl. *International Association of Pancreatology*

KBC – klinički bolnički centar

LAMS – „lumen-apposing“ metalni stent

MR – magnetska rezonanca

MRCP – magnetsko rezonantna kolangiopankreatografija

NPO – ništa na usta, lat. *nihil per os*

OR – omjer izgleda, engl. *odds ratio*

P – razina značajnosti

PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PCD – perkutana kateterska drenaža, engl. *percutaneous catheter drainage*

PMI – psoas mišićni indeks

RR – omjer rizika, engl. *risk ratio*

SD – standardna devijacija

SEMS – samošireći metalni stentovi, engl. *self-expandable metal stents*

SIRS – Sindrom sistemskog upalnog odgovora, engl. *Systemic inflammatory response syndrome*

SMI – indeks skeletne mišićne mase, engl. *skeletal muscle mass index*

sur. – suradnici

TM – tjelesna masa

VARD – videom asistirana retroperitonealna drenaža

WON – kasna ozidana nekroza, engl. *walled-off necrosis*

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD.....	1
1.1. AKUTNI PANKREATITIS.....	1
1.2. KOMPLIKACIJE AKUTNOG PANKREATITISA.....	10
1.3. LIJEČENJE LOKALNIH KOMPLIKACIJA AKUTNOG PANKREATITISA.....	14
1.4. ENDOSKOPSKO LIJEČENJE LOKALNIH KOMPLIKACIJA AKUTNOG PANKREATITISA.....	18
1.5. NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA S KOMPLIKACIJAMA AKUTNOG PANKREATITISA.....	28
2. HIPOTEZA.....	31
3. CILJEVI RADA.....	32
4. MATERIJALI I METODE.....	33
4.1. STATISTIČKA ANALIZA.....	33
5. REZULTATI.....	34
5.1. OPĆE KARAKTERISTIKE PACIJENATA.....	34
5.2. OSNOVNE ANALIZE.....	37
5.3. ODNOS DNEVNOG UNOSA KALORIJA I HRANJIVIH TVARI S PARAMETRIMA SARKOPENIJE.....	39
5.4. ODNOS MIKROBIOLOŠKOG NALAZA S PARAMETRIMA SARKOPENIJE.....	43
5.5. ODNOS LABORATORIJSKIH NALAZA S PARAMETRIMA SARKOPENIJE.....	44
6. RASPRAVA.....	47
7. ZAKLJUČCI.....	51
8. ZAHVALE.....	52
9. LITERATURA.....	53
10. ŽIVOTOPIS.....	63

## SAŽETAK

### Endoskopsko liječenje komplikacija akutnog pankreatitisa

Mihovil Penavić

U lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa ubrajaju se akutna peripankreatična tekuća kolekcija, pseudocista gušterače, akutna nekrotična kolekcija i kasna ozidana nekroza (WON). Pseudocista i kasna ozidana nekroza kronične su komplikacije i, ako su simptomatske, zahtijevaju intervenciju. Endoskopska transluminalna drenaža uključuje formiranje kanala između gastrointestinalnog sustava i lumena kolekcije endoskopskim putem te postavljanje potpornice (stenta). Metalni samoekspandirajući stentovi (engl. LAMS – lumen apposing metal stents) postaju sve rašireniji u kliničkoj praksi i u velikoj mjeri zamjenjuju plastične stentove. Endoskopska transluminalna nekrozektomija sljedeći je korak u endoskopskoj intervenciji ukoliko drenaža nije dostatna za rezoluciju kolekcije.

U ovoj retrospektivnoj studiji usporedili smo ishode liječenja pacijenata s kroničnim peripankreatičnim kolekcijama liječenih endoskopski ugradnjom LAMS-a na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice u periodu od studenoga 2016. do studenoga 2023. godine. U tom periodu liječena su 52 bolesnika, od čega 62% muških i 38% ženskih. Prosječna dob ispitanika bila je  $57,7 \pm 11,9$  godina. U 49 (94%) slučajeva bilo je riječ o WON-ovima, dok su preostali bili pankreatične pseudociste (6%). Etiologija pankreatitisa većinski je bila bilijarna (87%). Tehnički uspjeh procedure bio je 100%, uz klinički uspjeh od 96%. Od 52 ispitanika uključena u analizu, samo je 6% imalo značajne komplikacije zahvata, uz dva smrtna slučaja. Bolesnici su imali značajan pad tjelesne mase, ali bez pada skeletne mišićne mase. Sarkopeniju je imalo 27% bolesnika i prije i nakon endoskopskog liječenja što je pokazalo da sarkopenija uistinu nastaje u ovoj bolesti, ali i da se može spriječiti njeno pogoršanje ili uopće razvoj adekvatnim liječenjem i nutritivnom intervencijom, posebice visokim dnevnim unosom proteina.

**Ključne riječi:** akutni pankreatitis, gastrointestinalna endoskopija, komplikacije, sarkopenija

## SUMMARY

### Endoscopic management of complications in acute pancreatitis

Mihovil Penavić

Local complications of acute pancreatitis include acute peripancreatic liquid collection, pancreatic pseudocyst, acute necrotic collection, and walled-off necrosis (WON). Pseudocyst and walled-off necrosis are considered chronic complications and are treated invasively in case of being symptomatic. Endoscopic transluminal drainage involves the formation of a channel between the gastrointestinal system and the lumen of the collection and placement of a stent. Lumen-apposing metal stents (LAMS) are becoming more widespread in practice and are widely replacing plastic stents. Endoscopic transluminal necrosectomy is the next step in endoscopic intervention if drainage is not sufficient to resolve the collection.

In this study, we compared the treatment outcomes of patients with chronic peripancreatic collections treated endoscopically by implantation of LAMS at the Department of Gastroenterology and Hepatology, Department for Internal Diseases, University Hospital Center "Sestre Milosrdnice" in the period from November 2016 to November 2023. 52 patients were treated in that period, of which 62% were male and 38% were female. The average age of the subjects was  $57.7 \pm 11.9$  years. In 49 (94%) cases, the collections were WONs, while the remaining were pancreatic pseudocysts (6%). The etiology of pancreatitis was mostly biliary (87%). The technical success of the procedure was 100% and the clinical success was 96%. Of the 52 patients included in the analysis, significant complications of the procedure were observed in only 6% of the patients along with two cases of death. Patients suffered from a significant decrease in body mass during treatment, but no decrease in skeletal muscle mass was observed. 27% of patients had sarcopenia both before and after the endoscopic treatment, which showed that sarcopenia indeed occurs in this condition, but also that it can be prevented from worsening or even developing by adequate treatment and nutritional intervention, especially by high protein intake.

**Key words:** acute pancreatitis, complications, gastrointestinal endoscopy, sarcopenia



## **1. UVOD**

### **1.1. Akutni pankreatitis**

Akutni pankreatitis (AP) upalni je proces koji zahvaća parenhim gušterače. Riječ je o bolesti s varijabilnim kliničkim tijekom, koja varira od blagog oblika s neupadljivom kliničkom slikom i bez dugotrajnih posljedica pa do teškog oblika sa značajnim posljedicama po pacijenta, uključujući i potencijalni smrtni ishod. Po tipu upale dijeli se na intersticijski edematozni pankreatitis i nekrotizirajući pankreatitis (1).

#### **1.1.1. Etiologija i epidemiologija**

Etiologija akutnog pankreatitisa je raznolika, a najčešće nastaje uslijed kamenaca u bilijarnom sustavu (42%) ili pretjerane konzumacije alkohola (21%) (2). Žučni kamenci potiču povećanje tlaka u žučnim vodovima i posljedičnu nereguliranu aktivaciju enzima (3). Prekomjerna konzumacija alkohola dokazani je uzrok pankreatitisa, kako akutnog, tako i kroničnog, no patofiziologija ovog procesa vrlo je komplicirana te i dalje nepotpuno istražena. Naime, činjenica je da većina ovisnika o alkoholu neće razviti pankreatitis. Smatra se da alkohol povećava osjetljivost gušterače na razne štetne čimbenike. On oštećuje acinarne stanice, duktalni epitel i stelatne stanice te stvara proupalni mikrookoliš, no za razvoj upale potrebna je prisutnost i drugih okolišnih i genetskih čimbenika koji bi narušili obrambenu sposobnost tkiva gušterače (4). Drugi česti uzorci akutnog pankreatitisa uključuju hiperkalcemiju, hipertrigliceridemiju, pojedine lijekove, autoimune procese, komplikacije nakon endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije (ERCP), traumu, infektivne, kongenitalne i genetske uzroke (5). Uz sve navedene etiologije, postoji i termin idiopatski akutni pankreatitis koji označava akutni pankreatitis nepoznate etiologije, a takav oblik akutnog pankreatitisa obuhvaća 18% svih slučajeva (2). Globalna incidencija akutnog pankreatitisa prema istraživanju iz 2016. godine iznosi 33,74 slučaja na 100000 osoba-godina, a smrtnost 1,60 slučaja na 100000 osoba-godina (6). Dodatno, razlog za zabrinutost je to što incidencija ove bolesti raste. Izračunati prosječni globalni godišnji porast incidencije u periodu od

1961. do 2016. godine bio je 3,07%, a gledajući samo u Europi 2,77%. Incidencija podjednako raste u oba spola i podjednako za obje najčešće etiologije - bilijarni (3,60%) i etilični (2,96%) pankreatitis (5). Prema studiji objavljenoj 2012. godine, u KBC-u Rijeka u periodu 2000.-2009. godine godišnja incidencija akutnog pankreatitisa bila je 24-35/100000 stanovnika, neznatno je više bilo muških pacijenata (53%), a etiologija je u 60% slučajeva bila bilijarna i u 19% alkoholna (7).

### **1.1.2. Dijagnoza**

Glavni simptom akutnog pankreatitisa je bol u abdomenu. Bol je najčešće jaka i konstantna, sa širenjem u leđa, prsa ili bokove (8). Česti simptomi su još mučnina i povraćanje te distenzija abdomena. Također se mogu javiti i vrućica, razdražljivost i poremećaj svijesti, tahipneja, tahikardija, hipotenzija, oligurija, defans trbušne stijenke ili ileus (9). Dijagnoza akutnog pankreatitisa postavlja se ako su zadovoljena dva od sljedeća tri kriterija: 1. bol u truhu koja je u skladu s akutnim pankreatitisom, 2. aktivnost serumske lipaze (ili amilaze) najmanje tri puta veća od gornje granice normale i 3. radiografski dokaz akutnog pankreatitisa putem kompjuterizirane tomografije (CT), magnetske rezonance (MR) ili transabdominalnog ultrazvuka (1). Kako bi se dijagnosticirao akutni pankreatitis, potrebno je izmjeriti razinu serumske lipaze svim pacijentima. Ona ima veću osjetljivost u dijagnostici akutnog pankreatitisa u odnosu na nalaz serumske amilaze (10). Također, razina serumske amilaze često ne naraste u slučajevima alkoholom izazvanog akutnog pankreatitisa te se, u slučaju inicijalnog porasta, brzo spusti na niže razine pa nije dobra u dijagnostici pacijenata koji su se javili kasnije u tijeku bolesti (10,11). Kao prvu slikovnu metodu, svim pacijentima potrebno je napraviti transabdominalni ultrazvuk. Ultrazvuk je sigurna pretraga za pacijente, jednostavna i brza za provođenje, a dobro razlučuje bilijarni pankreatitis od alkoholnog. Također, ultrazvukom se može uspješno dijagnosticirati akutni kolecistitis koji je jedna od glavnih diferencijalnih dijagnoza boli u gornjem abdomenu (10). U slučaju sumnje na bilijarnu etiologiju, ukoliko transabdominalnim ultrazvukom nije dokazan žučni kamenac kao etiološki čimbenik, potrebno je napraviti endoskopski ultrazvuk (EUZ) ili magnetsko rezonantnu kolangiopankreatografiju (MRCP) u potrazi za koledokolitijazom (12). Nadalje, CT se ne preporuča u svih pacijenata s AP-om, nego je potreban samo u

slučajevima sumnje oko dijagnoze te slučajevima teškog oblika bolesti jer izvrsno detektira pojavu nekroze i lokalnih komplikacija. Ipak, takve promjene na CT-u su najbolje vidljive nakon 72-96 sati te ga stoga nije preporučljivo koristiti odmah pri prijemu (12). Uz navedene slikovne metode, laboratorijske pretrage također pomažu u otkrivanju etiologije AP-a. Svim bolesnicima potrebno je odrediti razinu triglicerida i kalcija u krvi. Razina triglicerida u serumu iznad 11,3 mmol/l upućuje na moguću hipertrigliceridemiju kao etiološki čimbenik (12). Pacijenti kojima je nakon negativnih nalaza svih nabrojanih pretraga dijagnosticiran idiopatski AP, trebali bi biti upućeni u centre izvrsnosti, a mlađi od 30 godina potencijalno i genetski testirati ukoliko im je obiteljska anamneza bolesti gušterače pozitivna (8).

### **1.1.3. Procjena težine bolesti**

Akutni pankreatitis bolest je čija težina znatno varira, a spektar kliničkih prezentacija proteže se od blage, prolazne upale, do po život opasnog stanja (9). Stoga je važno po dijagnozi akutnog pankreatitisa procijeniti težinu bolesti kako bi se mogle poduzeti primjerene terapijske metode. Revidirana Atlanta klasifikacija, koja je jedna od najprihvaćenijih klasifikacija u svijetu, i čiji su dijagnostički kriteriji ranije navedeni u ovome radu, dijeli akutni pankreatitis u tri stupnja težine: 1. blagi AP, 2. umjereno teški AP i 3. teški AP (1). Postojanje zatajenja organa te lokalnih i sistemskih komplikacija razlikuje ta tri stupnja težine bolesti. Kod blagog AP-a nema zatajenja organa niti se javljaju lokalne ili sistemske komplikacije. Umjereno teški oblik karakteriziraju prolazno zatajenje organa (kraće od 48 sati) i/ili lokalne ili sistemske komplikacije, a teški je slučaj bolesti obilježen trajnim zatajenjem organa, odnosno onim zatajenjem organa koje traje dulje od 48 sati (1). Tijek blagog pankreatitisa takav je da se pacijenti kroz nekoliko dana otpuštaju iz bolnice, a na taj oblik otpada oko 65-70% svih slučajeva AP-a. Umjereno teški pankreatitis obuhvaća 20-25% svih slučajeva i takvi pacijenti ostaju hospitalizirani dulje od dva tjedna, dok teški oblik pogađa oko 10% oboljelih, a takvi pacijenti budu dugotrajno hospitalizirani uz čestu potrebu za intenzivnom njegom i visoku stopu smrtnosti (9).

Danas su nam dostupne različite metode stratifikacije pacijenata prema težini bolesti te postoje brojni pokazatelji po kojima bi se mogao predvidjeti klinički tijek AP-a. Jedan od najčešćih alata kojim se koristimo je svakodnevno mjerenje serumske

razine C-reaktivnog proteina (CRP) unutar 72 sata po prijemu. Naime, razina CRP-a iznad 150mg/dL visoko je prediktivna za razlučivanje teških od lakših slučajeva (9). Također, razina hematokrita iznad 44% upućuje na mogućnost razvoja nekroze pankreasa, a razina ureje u krvi iznad 20 mg/dl samostalni je prediktor povišenog mortaliteta (12). Uz navedene zasebne laboratorijske parametre, postoje razni sustavi bodovanja koji kombiniraju različite laboratorijske, slikovne i kliničke parametre kako bi predvidjeli klinički tijek bolesti. Takvi sustavi mogu biti razvijeni specifično za akutni pankreatitis ili to mogu biti opći koji se primjenjuju za procjenu tijeka raznih bolesti, a primjenjivi su i na ovu pojedinu. Najpoznatiji specifični su Ransonovi kriteriji i „Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis“ (BISAP), a najpoznatiji opći „Acute Physiology and Chronic Health Examination“ (APACHE)-II i „Systemic Inflammatory Response Syndrome“ (SIRS) (13). Takvi sustavi bodovanja često su korišteni u kliničkoj praksi zbog svoje jednostavnosti i brzine, no meta-analiza uspješnosti ta četiri testa u predviđanju teškog pankreatitisa objavljena 2023. godine (13) pokazala je njihovu slabost u predviđanju nastanka teškog oblika bolesti. Naime, kao rezultat studije autori su ustvrdili da ni u jednom od ta četiri testa u slučaju pozitivnog rezultata testa učestalost teškog oblika akutnog pankreatitisa ne prelazi 50%, a u slučaju negativnog rezultata testa, učestalost se kreće između 5% i 12% (13). Upravo zbog tako lošeg uspjeha ovakvih testova u predviđanju teškog oblika bolesti, što još više dolazi do izražaja unutar prvih 48 sati bolesti, američke smjernice potiču kliničare da prilikom procjene težine bolesti u obzir uzmu i rizične čimbenike specifične za pacijenta kao što su dob bolesnika, komorbiditeti, indeks tjelesne mase, prisutnost SIRS-a, znakovi hipovolemije (povišena razina ureje u krvi i povišeni hematokrit), prisutnost pleuralnih izljeva i/ili infiltrata, promijenjeni mentalni status i drugi (8).

#### **1.1.4. Liječenje**

Liječenje akutnog pankreatitisa zasniva se na ublažavanju simptoma, otklanjanju uzročnih čimbenika, sprječavanju komplikacija i njihovu liječenju. Ono što je u početku najvažnije za sve pacijente jest potporna njega. Ona uključuje intravensku nadoknadu tekućine, analgeziju, nutritivnu potporu i primjenu kisika ukoliko je potrebno, a u težim slučajevima i intenzivnu njegu (9).

Intravenska rehidracija trebala bi kod pacijenata s AP-om biti individualizirana, vođena kliničkim simptomima i ciljevima. Iako pojedine studije govore o prednostima rane agresivne rehidracije, druge ih opovrgavaju i ističu opasnost od tog pristupa te se ona trenutno ne preporuča (14). U izboru rehidracijske otopine prednost se daje Ringerovu laktatu ispred fiziološke otopine jer su istraživanja pokazala kako njegovo korištenje rezultira smanjenim prijemom u jedinicu intenzivnog liječenja i kraćim boravkom u bolnici (nema razlike u smrtnosti niti u učestalosti razvijanja SIRS-a) (15). Kao odgovor na terapiju trebali bi se pratiti određeni neinvazivni klinički parametri (frekvencija srca <120/min, srednji arterijski tlak 65-85 mmHg i diureza >0,5–1 ml/kg/h), invazivni klinički parametri (varijacije udarnog volumena i određivanje intratorakalnog volumena krvi) te biokemijski parametri (hematokrit 35-44%) (14). Pri intravenskoj nadoknadi tekućine, posebnu pažnju treba obratiti na starije pacijente i na pacijente sa srčanim i bubrežnim bolestima te kontrolirati njihov centralni venski tlak i intratorakalni volumen krvi, kako ne bi došlo do komplikacija zbog suviška volumena (8).

Kako je bol glavni simptom akutnog pankreatitisa, vrlo je važno svakome pacijentu pružiti odgovarajuću analgeziju. Nesteroidni protuupalni lijekovi i opiodi, prema meta-analizi iz 2021. godine, jednako učinkovito smanjuju potrebu za takozvanom „rescue“ analgezijom (16), ali valja naglasiti da bi se trebali izbjegavati kod pacijenata s akutnom ozljedom bubrega (12).

Prehrana je još jedna od važnih odrednica u liječenju akutnog pankreatitisa. Kroz prošlost dugo je vrijedilo „nihil per os“ (NPO) načelo kod takvih pacijenata, što znači da se nije dopuštala enteralna prehrana sve dok se klinički i laboratorijski nalazi u potpunosti ne bi oporavili. To načelo više se ne slijedi, nego je preporuka započeti s ranom enteralnom prehranom unutar 24 sata, ukoliko pacijent to tolerira (17). Smatra se da takav oblik prehrane smanjuje rizik za infekciju peripankreatične nekroze jer čuva sluzničnu membranu crijeva i sprječava translokaciju bakterija kroz nju (17). Potpuna enteralna prehrana, u usporedbi s potpunom parenteralnom prehranom, povezana je s manjim mortalitetom te manjim stopama infektivnih komplikacija, kirurških intervencija i zatajenja organa (18). Upravo zato, pacijentima s teškim oblikom AP-a preporuča se enteralna prehrana čim je prije moguće po prijemu, svakako unutar 48 sati (10). Takvi pacijenti često su u potrebi za prehranom na sondu zbog nemogućnosti oralnog unosa, a u izboru sonde postavljanje

nazojejunalne ne treba biti imperativ. Unatoč strahovima od gastrične faze stimulacije i od aspiracije, nazogastrična sonda nije manje sigurna od nazojejunalne u ovakvim slučajevima, a jednostavnija je za postavljanje (8,19). Ukoliko se enteralnim putem ne mogu potpuno zadovoljiti kalorijske i proteinske potrebe pacijenta, tada se može razmotriti nadopuna prehrane parenteralnim putem (12). U slučajevima blagog AP-a, oralni bi se unos trebao potaknuti što prije jer rani oralni unos skraćuje vrijeme hospitalizacije, a siguran je za pacijenta (8,20). Obzirom da su se razni oblici dijeta koji bolje zadovoljavaju nutritivne potpore organizma pokazali uspješnima i sigurnima, prehranu nije potrebno započinjati bistrim tekućinama (17). Nažalost, pacijenti s blagim AP-om ponekad zbog boli, mučnine, povraćanja ili ileusa ne toleriraju peroralni unos. U takvim situacijama može im se dopustiti da sami sebi postepeno nadograđuju prehranu od NPO do normalne prehrane (10).

Iako je njihova uloga u liječenju inficiranih nekroza neupitna, uporaba antibiotika u profilaktičke svrhe, za prevenciju infekcije sterilne nekroze, još je jedna od često raspravljanih tema u vezi liječenja akutnog pankreatitisa. Trenutne preporuke su protiv profilaktičkog propisivanja antibiotika pacijentima s AP-om, kako onima s blagim oblikom, tako i onima s teškim oblikom (8,10,12,17). Brojne studije potvrdile su da takav pristup nema učinka na važne ishode bolesti, a meta-analiza iz 2012. godine ustvrdila je da bi bilo potrebno antibioticima profilaktički tretirati 1429 pacijenata kako bi jedan pacijent profitirao (17,21). Uz to što ne pokazuje benefite za pacijente, profilaktička uporaba antibiotika nosi i neke neželjene posljedice, poput povećanja incidencije lokalnih i sistemskih infekcija *Candidom albicans*, te tipičnih posljedica pretjerane uporabe antibiotika poput klostridijskog kolitisa, proljeva povezanog uz antibiotike i povećane rezistencije mikroorganizama (10). Dodatno na antimikrobnu profilaksu, prevencija gljivičnih infekcija antifungicima također se ne preporuča (8). Konačno, probiotici nisu u recentnim istraživanjima pokazali benefit za pacijente te se stoga ne bi trebali davati u slučajevima teškog AP-a (8).

Bilijarni pankreatitis oblik je pankreatitisa kod kojeg se na etiološki čimbenik može direktno djelovati i spriječiti daljnja progresija i rekurencija bolesti. ERCP je etablirana dijagnostičko-terapijska metoda koja se koristi u ovih pacijenata. Uporaba ranog ERCP-a, unutar 24-48 sati od prijema, indicirana je kod pacijenata s dokazanim akutnim kolangitisom ili evidentnom opstrukcijom zajedničkog žučnog voda (10,12). Takav pristup dokazano smanjuje mortalitet te pojavnost lokalnih i

sistemskih komplikacija u skupini pacijenata s akutnim kolangitisom te pojavnost lokalnih komplikacija u skupini s bilijarnom opstrukcijom (10). Ukoliko nisu prisutni laboratorijski i/ili klinički znakovi bilijarne opstrukcije ili akutnog kolangitisa, uporaba rutinskog ranog ERCP-a se ne preporuča (8). Kod takvih pacijenata, ukoliko se sumnja na koledokolitijazu, trebalo bi je potvrditi korištenjem EUZ-a ili MRCP-a. Rana uporaba ERCP-a, u usporedbi s konzervativnim pristupom, u ovakvim slučajevima ne pokazuje razlike u mortalitetu niti učestalosti lokalnih i sistemskih komplikacija (10).

Ukoliko je etiologija AP-a bilijarna, rekurencija ove bolesti, kao i pojavnost drugih bolesti povezanih s kolecistolitijazom, može se spriječiti kolecistektomijom. Iako je konsenzus da je kolecistektomija potrebna u ovih pacijenata, dugo je postojalo pitanje vremena kada operaciju izvesti. Trenutne su preporuke kod pacijenata s blagim AP-om kolecistektomiju izvesti tijekom aktualne hospitalizacije (10,12,17). Takav pristup, u odnosu na odgođeni zahvat, dovodi do manje stope ponovnih prijema zbog bilijarnog pankreatitisa, ali i drugih bilijarnih događaja, a ne nosi veći rizik od komplikacija samoga zahvata (22). Iako i sami ERCP i sfinkterotomija smanjuju rizik od bilijarnog pankreatitisa, pacijentima kojima je ovaj zahvat već učinjen također se preporuča kolecistektomija tijekom prve hospitalizacije kako bi se smanjio rizik za druge bilijarne događaje (12). Ovakav pristup vrijedi za pacijente koji su u stanju podnijeti operativni zahvat, no postoje mnogi pacijenti koji to zbog brojnih komorbiditeta nisu. Kod takvih pacijenata preporuča se razmotriti ERCP i sfinkterotomiju prije otpusta (10). Sve navedene preporuke odnose se na slučajeve blagog AP-a, no u slučajevima teškog, nekrotizirajućeg AP-a treba biti oprezniji. Ukoliko je prisutan teški AP s peripankreatičnim tekućim kolekcijama, kolecistektomiju treba odgoditi dok se kolekcije ne povuku ili stabiliziraju te se upala ne smiri da ne bi došlo do infekcije (8,12).

### **1.1.5. Prevencija**

S obzirom na to da je akutni pankreatitis bolest koja može ostaviti teške posljedice na organizam, a potencijalno može biti i fatalna, važno je prevenirati njen razvoj. Ova bolest svakako je značajni javnozdravstveni problem, pogotovo znajući da je određeni udio slučajeva preventabilan. Prevencija AP-a, kao i svake druge bolesti,

dijeli se na primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju.

Primarna prevencija podrazumijeva sprječavanje da do bolesti uopće dođe. To je moguće činiti djelovanjem na etiološke čimbenike i rizične faktore. Obzirom da je AP bolest šarolike etiologije, njena je primarna prevencija kompleksna (9). Dva najčešća uzročnika AP-a su žučni kamenci i pretjerana konzumacija alkohola. Dakle, djelovanjem na ta dva čimbenika može se u velikoj mjeri prevenirati nastanak AP-a (9). Ranije je navedeno u radu kako kolecistektomija sprječava ponovni nastanak bilijarnog AP-a u pacijenata koji su jednu epizodu već preboljeli, no to ne može biti pristup kod onih kod kojih se nije nikad razvio bilijarni AP. Kod takvih osoba, prevencija nastanka žučnih kamenaca ujedno je i prevencija nastanka bilijarnog AP-a. Što se tiče alkoholnog AP-a, primarna prevencija vrlo je jasna, smanjenjem konzumacije alkohola u populaciji, smanjit će se i incidencija alkoholnog AP-a. Dodatno tome, smjernice Američkog gastroenterološkog društva (engl. *American Gastroenterological Association*, AGA) snažno preporučuju da bi se tijekom boravka u bolnici kod svih pacijenata hospitaliziranih zbog AP-a alkoholne etiologije trebala poduzeti kratka intervencija u vezi konzumacije alkohola (17). Uz ta dva etiološka čimbenika, još su brojni rizični čimbenici za nastanak AP-a, a među njima posebno bi se trebalo izdvojiti pušenje. Zanimljiva studija, koja je analizirala objavljene prospektivne kohortne studije koje su povezivale rizične čimbenike s bolestima gušterače, objavljena je 2014. godine (23). Autori te studije zaključili su da su tri najveća rizična čimbenika za nastanak bolesti gušterače pušenje, pretilost i pretjerana konzumacija alkohola, a procijenili su da bi potpuni prestanak pušenja u populaciji prevenirao više od polovice slučajeva pankreatitisa (23). Poseban je entitet AP-a takozvani post-ERCP akutni pankreatitis. Rizik za takav oblik AP-a, može se smanjiti na tri načina: kanulacijom žučnih vodova žicom vodilicom, postavljanjem stenta u pankreatični vod te rektalnom primjenom nesteroidnih antireumatika (8).

Uz primarnu prevenciju, ne smiju se zaboraviti niti sekundarna i tercijarna prevencija, odnosno rano otkrivanje bolesti i sprječavanje razvoja komplikacija. Rano otkrivanje bolesti uključuje ultrazvuk abdomena i mjerenje serumske razine lipaze (ili eventualno amilaze) svim pacijentima sa sumnjom na AP, odnosno onima s akutnim bolom u gornjem dijelu abdomena. O komplikacijama AP-a, pa tako i o sprječavanju njihova nastanka, bit će riječi u nastavku ovoga rada, ali važno je istaknuti da svako



savjesno liječenje, po principima koji su raspravljani ranije u ovome radu, sprječava progresiju bolesti i nastanak mogućih komplikacija.

## 1.2. Komplikacije akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis, pogotovo ako je težeg kliničkog tijeka, može dovesti do stvaranja komplikacija opasnih po zdravlje. Atlanta klasifikacija dijeli komplikacije AP-a na lokalne i sistemske (1). U lokalne komplikacije ubrajaju se akutna peripankreatična tekuća kolekcija, pseudocista gušterače, akutna nekrotična kolekcija i kasna ozidana nekroza (engl. *walled-off necrosis*, WON), dok su sistemske komplikacije trajno zatajivanje organa i egzacerbacije preegzistirajućih komorbiditeta (1).

### 1.2.1. Sistemske komplikacije

Zatajivanje organa zasigurno je jedan najtežih ishoda akutnog pankreatitisa, a ako se dogodi, važno ga je što prije prepoznati i takvog pacijenta intenzivno liječiti i pratiti. Kardiovaskularni, renalni i respiratorni sustav najvažniji su organski sustavi na koje treba obraćati pozornost u praćenju razvoja zatajivanja organa. Ukoliko se po modificiranom Marshallovom bodovnom sustavu postigne rezultat od 2 ili više boda za bilo koji od ovih organskih sustava, postavlja se dijagnoza zatajivanja organa (1).

Razdioba između prolaznog i trajnog zatajenja je na 48 sati. Ono koje traje dulje od toga smatra se trajnim, a upravo to je ono što definira teški AP (24).

Razlikuju se primarno i sekundarno zatajenje organa u AP-u. Primarno zatajenje organa javlja se zbog djelovanja samog akutnog pankreatitisa na organizam. Ono se liječi isključivo potporno i izrazito je loše prognoze. Nasuprot tomu, sekundarno zatajenje organa nastaje uslijed sepse izazvane infekcijom pankreatične nekroze pa se stoga može liječiti etiološki, antimikrobnom terapijom sepse. Takav oblik zatajenja organa ima nešto bolje ishode od primarnog (24).

Važnost prepoznavanja zatajenja organa leži u tome što većina smrti pacijenata s AP-om nastaje upravo uslijed ovoga stanja. Smrtnost pacijenata s trajnim zatajenjem organa prelazi 40%, a pod posebnim su rizikom pacijenti kod kojih se razvilo multiorgansko zatajenje ili je bio visok inicijalni Marshallov skor. Nadalje, u populaciji koja preživi početna dva tjedna trajnog organskog zatajenja, rizik od smrti nije otklonjen jer je kod njih velika vjerojatnost razvijanja inficirane nekroze (24).

Pacijenti sa zatajivanjem organa liječe se isključivo u jedinici intenzivnog liječenja i to primarno potpornom terapijom (24). Većina njih zahtijeva endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju za potporu radu respiratornog sustava. Potpora kardiovaskularnom sustavu vrši se inotropima, a funkcija bubrega nadomješta se hemofiltracijom ili hemodijalizom (9).

### 1.2.2. Lokalne komplikacije

Prema recentnoj reviziji Atlanta klasifikacije, četiri su oblika lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa:

- 1) akutna peripankreatična tekuća kolekcija,
- 2) pseudocista gušterače,
- 3) akutna nekrotična kolekcija i
- 4) kasna ozidana nekroza (engl. *walled-off necrosis*, WON) (1).

Navedeni oblici komplikacija razlikuju se po vremenu nastanka i tipu akutnog pankreatitisa koji je do njih doveo. Prema vremenskoj razdiobi, rane komplikacije nastaju unutar prvih četiri tjedna bolesti, a odgođene nakon toga. Govoreći o vrsti AP-a u podlozi, razlikuju se komplikacije koje su nastale kao posljedica intersticijskog edematoznog pankreatitisa te one koje su nastale uslijed nekrotizirajućeg pankreatitisa. Ukoliko nekroza nije prisutna, nego je riječ o intersticijskom edematoznom pankreatitisu, rana komplikacija naziva se akutna peripankreatična tekuća kolekcija, dok se kasna naziva pseudocista. Ako se pak promatra nekrotizirajući pankreatitis, rana komplikacija je akutna nekrotična kolekcija, a kasna WON (1).

Na razvoj navedenih kolekcija potrebno je ponajprije posumnjati u slučaju bilo kakvog pogoršanja kliničke slike bolesnika. Po postavljenoj sumnji, sljedeći korak je izrada CT snimke abdomena. CT najbolje utvrđuje i morfološki razlikuje takve komplikacije te je metoda izbora u njihovoj dijagnostici. Upravo prema opisu kolekcija na CT-u postavljeni su kriteriji dijagnoze lokalnih komplikacija (1). Analizirajući snimku potrebno je opisati jesu li kolekcije pankreatične ili peripankreatične, zatim je li njihov sadržaj krut, tekuć ili plinovit te, naposljetku, debljinu zida koji ih ograničava (1). Revidirana klasifikacija iz Atlante dala je

morfološki opis svih navedenih komplikacija.

Akutna je peripankreatična tekuća kolekcija na CT prikazu homogena, tekuća i okružena normalnim peripankreatičnim fascijama. Ona nije ograđena zidom te ne ulazi u tkivo pankreasa (1). Takva kolekcija rijetko daje simptome te se većinom povuče bez potrebe za intervencijom. Unatoč tomu, pri duljem trajanju moguć je prijelaz u pseudocistu (1).

Za razliku od akutne peripankreatične kolekcije, pankreatična pseudocista kronična je komplikacija intersticijskog pankreatitisa. Ona je na kontrastnom CT-u pravilna, inkapsulirana s jasno definiranom stjenkom, homogena i u potpunosti tekuća (1).

Akutna nekrotična kolekcija akutna je komplikacija nekrotizirajućeg AP-a. Kao takva, ona sadrži nekrotičnu komponentu dodatno uz onu tekuću, a može se javiti unutar parenhima gušterače ili peripankreatično. Morfološki je heterogena, s varirajućim udjelom nekrotičnih komponenti, te nije inkapsulirana (1).

Kasna ozidana nekroza posljednja je od navedenih lokalnih komplikacija AP-a. Ona se javlja pri trajanju nekrotizirajućeg pankreatitisa duljem od četiri tjedna. Takva kolekcija također je heterogena, no ona je zrela, u potpunosti inkapsulirana, s dobro definiranim zidom (1).

Navedene kolekcije mogu se s vremenom inficirati te prijeći iz sterilne u inficiranu nekrozu. Mikroorganizmi koji uzrokuju takve infekcije najčešće su bakterije crijevne flore, no važno je istaknuti i mogućnost infekcije gljivičnim uzročnicima (25). Opisani slijed događaja uobičajeno se razvija od tri do četiri tjedna nakon inicijalne prezentacije AP-a, a opasan je jer znatno povećava mortalitet i morbiditet bolesti (25). Na razvoj infekcije potrebno je posumnjati u slučaju pogoršanja stanja pacijenta bez alternativnog objašnjenja, dakle u slučaju perzistentne sepse, novog ili produljenog zatajenja organa, povišene tjelesne temperature te leukocitoze i povišenog CRP-a (26). Najpouzdaniji parametar inficirane nekroze, kao i svake druge infekcije, povišena je razina prokalcitonina u krvi, iznad 3,5 ng/ml. Važno je ipak napomenuti da pri interpretaciji takvog nalaza liječnik treba biti svjestan činjenice da je prokalcitonin nespecifični marker upale te isključiti alternativna sjela infekcije (26). Najznačajnije metode utvrđivanja infekcije su detekcija plina na kontrastnoj CT snimci te pozitivan nalaz bakteriološke kulture nakon aspiracije tankom iglom (engl. *fine needle aspiration*, FNA) (25). Nažalost, obje ove metode imaju svoja značajna ograničenja. Aspiracija tankom iglom daje relativno velik broj

lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata pa se stoga ona trenutno ne preporuča u rutinskoj upotrebi (26). Detekcija plina na kontrastnom CT-u s velikom sigurnošću govori u prilog dijagnozi inficirane nekrotične kolekcije, no u oko polovice se slučajeva ne pojavljuje (25). Slijedom navedenih ograničenja u dijagnostičkim metodama, prilikom dijagnoze inficirane nekrotične kolekcije trebalo bi se voditi kombinacijom kliničkih, laboratorijskih i slikovnih nalaza (23).

Svaki slučaj infekcije nekrotične kolekcije potrebno je liječiti antibioticima primijenjenima intravenski te odlučiti o mogućim daljnjim intervencijama (26). Antimikrobna terapija započinje se empirijski antibioticima koju prodiru u gušteraču, a zatim se korigira ukoliko pristignu pozitivni nalazi hemokulture ili kulture dobivene aspiracijom tankom iglom (26). Što se tiče antibiotskog spektra, iako su najčešći uzročnici crijevni mikroorganizmi, terapijom je potrebno pokriti i Gram-pozitivne i Gram-negativne organizme, aerobne i anaerobne (12). Slijedom navedenog, koriste se antibiotici iz skupine acilureidopenicilina i cefalosporina treće generacije (piperacilin/tazobaktam primarno), zatim karbapenema i kinolona te metronidazol (12). Među navedenim antibioticima, postoje dodatni parametri koji utječu na izbor lijeka. Rezistencija na kinolone visoka je u cijelome svijetu te se stoga oni preporučuju samo u pacijenata alergičnih na beta-laktamske antibiotike. Također, zbog raširenosti karbapenem-rezistentne *Klebsiellae pneumoniae* potrebno je biti selektivan pri ordiniranju karbapenema te ih rezervirati za najteže bolesne pacijente (12).

Završno, moguć je i razvoj gljivične upale pankreatične nekroze, najčešće sojevima *Candida albicans*, *Candida tropicalis* i *Candida krusei*. Gljivične infekcije povisuju mortalitet i morbiditet pacijenata s AP-om, no unatoč tome, zbog nedostatka dokaza, rutinska antifungalna profilaksa nije preporučena (12).

### 1.3. Liječenje lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa

Kada se govori o liječenju komplikacija akutnog pankreatitisa, govori se primarno o invazivnim oblicima liječenja. Konzervativno liječenje opisano je ranije u ovome radu kao oblik liječenja samog AP-a, a kao takvo može se primijeniti i u slučaju komplikacija, ukoliko invazivno liječenje nije indicirano. Prema smjernicama Međunarodnog društva za pankreatologiju i Američkog pankreatičkog društva (IAP/APA) (14) za liječenje akutnog pankreatitisa, indikacije za invazivno liječenje su:

- 1) dokazana inficirana pankreatična nekroza,
- 2) u slučaju nedostatka dokaza o infekciji nekroze, trajno zatajenje organa u trajanju od nekoliko tjedana,
- 3) sterilna nekroza ukoliko postoji:
  - a) trajna opstrukcija ušća želudca, crijeva ili žučnih vodova uslijed kompresije WON-om,
  - b) trajno fizičko loše osjećanje, odnosno simptomi bolesti uz WON ili
  - c) sindrom prekinutog pankreatičnog voda, odnosno potpuni prekid njegova tijeka uz ustrajne simptome (14).

Uz navedene indikacije, invazivno liječenje može biti indicirano i u nekim rjeđim stanjima, poput abdominalnog kompartment sindroma, akutnog krvarenja ili crijevne ishemije (14).

Takvom invazivnom liječenju rijetko se pristupa rano u razvoju bolesti. Preporučeni pristup je čekanje sazrijevanja kolekcija, ukoliko to stanje pacijenta dozvoljava. Uobičajeni preporučeni period za intervencije je više od četiri tjedna po nastanku bolesti, odnosno dok se ne razvije WON. Upravo je razvoj WON-a, točnije, vrijeme njegova razvoja, ključan parametar u odaberu trenutka izvođenja invazivnog zahvata (14).

Kod pojedinih pacijenata čekanje od četiri tjedna nije moguće zbog akutne ugroze. Jedan je od primjera ovakve iznimke razvoj abdominalnog kompartment sindroma. Abdominalni kompartment sindrom životno je ugrožavajuće stanje koje nastaje uslijed porasta intraabdominalnog tlaka. On stoga zahtijeva hitnu sanaciju, a ukoliko intenzivna medikamentna terapija ne daje rezultate, terapija izbora je hitna kirurška ili radiološka dekompresija (14). Drugi primjeri uključuju perforaciju šupljeg organa,

aktivno krvarenje i crijevnu ishemiju. Tijekom ovih operacija ne izvodi se drenaža i debridman pankreatičnih kolekcija te se izbjegava ulazak u bursu omentalis, sve kako bi se izbjegla infekcija prethodno sterilnih kolekcija (14,25).

Intervencije su u slučajevima nekrotičnih kolekcija tradicionalno bile kirurške, i to otvorene operacije, no napretkom tehnike i slijedeći trendove u medicini, razvile su se manje invazivne metode kojima se izbjegavaju rizici otvorene operacije. Danas je takve kolekcije moguće tretirati radiološkim metodama, endoskopski ili minimalno invazivnim kirurškim pristupom (25). Takvi minimalno invazivni pristupi imaju brojne prednosti, pri njihovoj upotrebi smanjen je perioperativni stres, novonastalo zatajenje organa, ali i neke dugotrajne posljedice poput fistula, insuficijencije pankreasa ili novonastalih hernija (25). Dodatno, ovakvi pristupi ne samo da smanjuju učestalost komplikacija, nego smanjuju i smrtnost. Komparativna studija koju su 2018. objavili van Brunschot i sur., utvrdila je na uzorku od 1980 pacijenata da su minimalno invazivna i endoskopska nekrozektomija zaista povezane s manjom smrtnošću od otvorene kirurške (27). Smjernice danas preporučuju korištenje takozvanog „step-up“ pristupa (14,26). Ovaj pristup podrazumijeva započinjanje terapije najmanje invazivnim metodama te nastavak invazivnijima u slučaju neuspjeha prethodno korištenih. Preporuka je, dakle, liječenje započeti perkutanom ili endoskopskom drenažom, a u slučaju neuspjeha provesti endoskopsku ili kiruršku nekrozektomiju (14,26). „Step-up“ pristup nije pokazao veću učestalost ponovljenih operacija, rekurentnih akutnih pankreatitisa ni kroničnih pankreatitisa u usporedbi s primarnom otvorenom nekrozektomijom, a rezultirao je značajno manjom učestalosti komplikacija te neznačajnim razlikama u trošku liječenja i kvaliteti života pacijenata (28).

### **1.3.1. Radiološko liječenje**

Radiološko liječenje peripankreatičnih kolekcija vrši se primarno perkutanom kateterskom drenažom (engl. *percutaneous catheter drainage*, PCD) (26). Preporučeni pristup za navedeni postupak je retroperitonealni. Takvim pristupom kolekciji se pristupa između slezene, silaznog kolona i lijevog bubrega pri lijevostranom ili između uzlaznog kolona i desnog bubrega pri desnostranom obliku (26). Ukoliko nije moguć retroperitonealni, koristi se transperitonealni pristup, a

također su mogući i transgastrični i transhepatični pristup (29). Kateter za drenažu navodi se slikovno, najčešće ultrazvučno ili CT-om. CT-navođenje preferira se kod kolekcija lokaliziranih u bursi omentalis, a ultrazvučno kod velikih površinskih kolekcija ili kod septičnih pacijenata kojima je potrebna hitna drenaža (26,29). Širi kateteri se preferiraju jer je manja učestalost začepjenja (>14 Fr), a nerijetko je potrebna i zamjena katetera većim u tijeku liječenja (26). Kateteri se uklanjaju kada sadržaj postane bistar, a sekrecija manja od 50ml u danu (26).

Moguće komplikacije ove metode uključuju sekundarnu infekciju prethodno sterilne kolekcije, peritonealni izljev sadržaja kolekcije, krvarenje, zatim pomak katetera, njegova blokada ili curenje uza nj te, naposljetku, formiranje pankreatikokutanih i gastrointestinalnih fistula (29).



**Slika 1.** Perkutana kateterska drenaža

Perkutana kateterska drenaža može se kombinirati s endoskopskom drenažom i izvesti takozvana dualno modalitetna drenaža (engl. *dual modality drainage*, DMD). Takav pristup iskorištava prednosti i jedne i druge metode te postoje istraživanja koja pokazuju da postiže bolje rezultate od korištenja samo jedne od njih (29). Nažalost, DMD se ne čini kao dobar pristup ukoliko su kolekcije lokalizirane direktno iza želudca ili dvanaesnika (25).



### 1.3.2. Nekrozektomija

Nekoliko je načina kojima se može vršiti nekrozektomija nekrotičnih kolekcija nastalih kao posljedica akutnog pankreatitisa. Ona može biti otvorena kirurška, laparoskopska, minimalno invazivna ili endoskopska (29).

Najstariji način, koji se danas sve više izbjegava, otvorena je kirurška nekrozektomija. Danas je ona rezervirana za pacijente koji ne odgovaraju na manje invazivne metode liječenja. Također joj se pristupa i u hitnim stanjima poput abdominalnog kompartment sindroma, perforacije šupljeg organa, ishemijskog infarkta crijeva ili nekontroliranog krvarenja (29).

Laparoskopski pristup proširen je u abdominalnoj kirurgiji na razne indikacije, a također je moguć i u tretmanu nekrotičnih pankreatičnih i peripankreatičnih kolekcija. Njegova prednost je mogućnost pristupa svim odjeljcima abdomena i uspješnog debridmana u jednom aktu (29).

Minimalno invazivne perkutane metode su sinus trakt endoskopija i video asistirani retroperitonealni debridman (VARD). Ti zahvati vrše se ukoliko perkutana kateterska drenaža ne poluča uspjeh u liječenju (25). Kod sinus trakt endoskopije proširuje se već uspostavljeni kanal za perkutanu drenažu, zatim se umeće endoskopski aparat te se provodi irigacija, lavaža i sukucija kolekcije. Po nekrozektomiji se postavlja sustav za kontinuiranu lavažu (25). VARD je agresivniji zahvat od sinus trakt endoskopije. Kod njega se nekrotičnoj kolekciji pristupa subkostalnim rezom. Kolekcija se potom uklanja simultanom lavažom i odstranjenjem kirurškim hvataljkama (25). Navedeni minimalno invazivni zahvati su, poput perkutane drenaže, povezani s čestim nastankom vanjske pankreatikokutane ili enterokutane fistule, čak i u do 35% slučajeva (25).

Endoskopske metode liječenja pankreatičnih i peripankreatičnih kolekcija bit će opisane u nastavku ovoga rada.

#### **1.4. Endoskopsko liječenje lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa**

Endoskopsko liječenje etablirano je kao jedan od glavnih oblika liječenja komplikacija akutnog pankreatitisa. Danas se koristi u takozvanom „step-up“ pristupu kako bi se što više smanjio stres na organizam do kojeg dolazi uslijed opsežnog operativnog zahvata (25). Dva su osnovna oblika endoskopskog liječenja komplikacija akutnog pankreatitisa: endoskopska transluminalna drenaža (ETD) i endoskopska transluminalna nekrozektomija (ETN, još poznata pod nazivom direktna endoskopska nekrozektomija) (25). Navedenim je metodama zajednički ulazak endoskopom u gornji gastrointestinalni trakt te formiranje komunikacije s kolekcijom koju se planira tretirati. Primarno je riječ o terapiji WON-a, kao što je ranije navedeno pod indikacijama za invazivno liječenje. Endoskopske metode relativno su nova pojava u terapiji lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa, utvrdile su se kao preferirani terapijski izbor tek 2010-ih godina (25). Mnoge su studije dokazale njihovu zadovoljavajuću učinkovitost uz bolji sigurnosni profil u odnosu na invazivnije kirurške metode (25). Dvije takve studije koje bi bilo dobro izdvojiti su studija koju je objavila skupina nizozemskih znanstvenika 2018. godine (TENSION), u kojoj su autori usporedili endoskopski i kirurški „step-up“ pristup liječenju inficirane pankreatične nekroze (30), te studija koju su Bang i suradnici objavili 2019. godine, u kojoj su usporedili endoskopski transluminalni pristup s minimalno invazivnim kirurškim kod pacijenata s nekrotizirajućim pankreatitisom (31). TENSION studija je multicentrična randomizirana studija koja je usporedila rezultate endoskopskog i kirurškog liječenja na uzorku od 98 pacijenata, a primarni ishodi bili su kombinacija velikih komplikacija ili smrt tijekom šestomjesečnog praćenja. Navedena studija pokazala je da nema statistički značajnih razlika u mortalitetu ili stopi velikih komplikacija između ova dva pristupa, ali da endoskopsko liječenje rezultira kraćim trajanjem hospitalizacije i smanjenom stopom nastanka pankreatičnih fistula (30). Studija koju su proveli Bang i suradnici promatrala je slične primarne ishode kao i nizozemska studija (uključivala je pankreatikokutane fistule, a nije incizijske hernije), ali je uspoređivala rezultate endoskopskog i minimalno invazivnog (laparoskopsko ili VARD) liječenja na uzorku od 66 pacijenata. U ovoj studiji primarni ishod dogodio se u samo 11,8% pacijenata liječenih endoskopski, za razliku od 40,6% onih liječenih minimalno invazivno kirurški. Najveći udio ove razlike odnosio se na učestalost pankreatikokutanih fistula (0% nasuprot 28,1%), dok u mortalitetu nije bilo značajnije

razlike. Također, pokazano je i da endoskopsko liječenje rezultira boljom kvalitetom života nakon tromjesečnog praćenja te manjim troškovima liječenja (31). Navedeni rezultati govore o prednostima endoskopskog liječenja samo unutar kratkog perioda praćenja, no TENSION studija dobila je i svoj nastavak nakon dugotrajnog praćenja pacijenata (32). Od originalnih 98 pacijenata, 83 su ostala u dugotrajnom praćenju, prosječno sedam godina. Rezultati su i nakon dugotrajnog perioda ostali slični, primarni ishodi bili su podjednako učestali u obje skupine, no značajno je manje pankreatikokutanih fistula nastalo u skupini liječenoj endoskopski. Dodatno, pacijenti iz endoskopski liječene skupine zahtijevali su značajno manji broj reintervencija (7% nasuprot 24%) unutar šest mjeseci. Razlike u udjelu pacijenata s insuficijencijom gušterače među grupama nije bilo (32). Navedeni radovi utvrdili su endoskopsko liječenje kao podjednako efikasnu i sigurnu metodu u usporedbi s kirurškim liječenjem, ali koja rezultira značajno manjim brojem komplikacija i boljim ishodom, kako za pacijente, tako i za sustav.

#### **1.4.1. Endoskopska transluminalna drenaža**

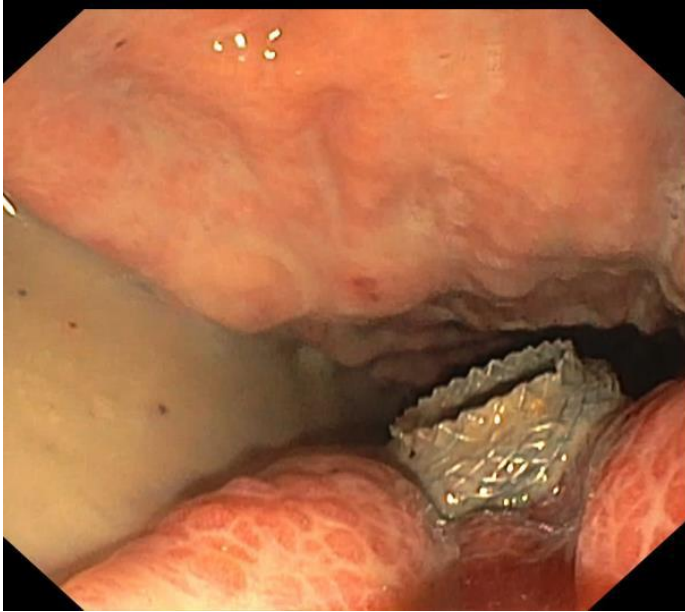
Endoskopska transluminalna drenaža postupak je kojim se formira fistulozni kanal između lumena gastrointestinalnog sustava i tekuće ili nekrotične kolekcije, kojim se potom navedena kolekcija slobodno drenira u lumen probavne cijevi (33). Pristup kolekciji dugo vremena bio je isključivo pod nadzorom endoskopa, što se danas naziva konvencionalni pristup. Takvim pristupom moguće je drenirati kolekcije koje stvaraju ispupčenje u lumen gastrointestinalnog trakta, no one koje to ne tvore izrazito je teško pronaći konvencionalno. Posebice se tu ističu kolekcije lokalizirane u repu gušterače. Stoga je danas standard drenaža po kontrolom endoskopskog ultrazvuka (34). EUZ-navođenu drenažu danas u svojim smjernicama preporuča Europsko društvo gastrointestinalne endoskopije (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, ESGE) (26).

Sami zahvat sastoji se od formiranja cistogastro- ili, rjeđe, cistoduodenostome te postavljanja stenta u stvorenu šupljinu (34). Dvije su metode formiranja stome, takozvana „hladna“ i „vruća“. Kod „hladne“ metode, FNA iglom probija se stjenka kolekcije, a dobivena šupljina zatim se dilatira bilijarnim dilatacijskim balonom.

Nasuprot tome, kod „vruće“ metode koristi se kauterski uređaj koji tvori veću šupljinu i nije potrebna dilatacija. Manjak ove „vruće“ metode je što je povećan rizik od perforacije ili oštećenja okolnih struktura, a prednost, uz izbjegavanje dilatacije balonom, manja učestalost periproceduralnog krvarenja (34).

Nakon formiranja komunikacije između lumena gastrointestinalnog sustava i kolekcije, postavlja se stent kako bi se osigurala dugotrajna drenaža ili kasnija provedba nekrozektomije. Stentovi su dugo vremena bili samo plastični, no danas je uz njih raširena uporaba i metalnih stentova (34). Plastični stentovi koji se koriste većinom su takozvani „double-pigtail“ plastični stentovi (DPPS) kako bi se izbjegla migracija stenta. Takvi stentovi manjeg su kalibra (7-10 Fr) i zato se većinom postavljaju dva stenta, a ponekad i više od toga. Zbog svog relativno malog kalibra skloni su okluziji. Također, njihovo postavljanje traje dulje vrijeme, no prednost im je što su relativno jeftini (26,34).

Kao metalne opcije koriste se samošireći metalni stentovi (engl. *self-expandable metal stents*, SEMS). U njih ubrajamo nekoliko vrsta stentova: bilijarne potpuno prekrivene samošireće metalne stentove (engl. *fully covered self-expandable metal stents*, FCSEMS), „lumen-apposing“ metalne stentove (LAMS) te ezofagealne SEMS-ove (26). Metalni stentovi šireg su lumena od plastičnih, 10-20mm, što omogućava prolazak uređaja za endoskopsku nekrozektomiju kroz njih ukoliko ona bude kasnije potrebna (34,35). FCSEMS-ovi su stentovi koje je lakše postaviti nego plastične stentove, ali im je mana što lakše migriraju. Povećan je i rizik od prerastanja tkiva preko stenta te oštećenja okolnog tkiva (34). Razvijanjem LAMS-ova umanjio se rizik od migracije stenta jer su konstruirani u obliku bučice, što ih fizički obostrano osigurava na poziciji postavljanja (34). Dodatno su obloženi silikonskom membranom koja smanjuje prerastanje tkivom i olakšava vađenje stenta (33). LAMS-ovi dolaze i u obliku sistema koji kombinira elektrokautor i uređaj za postavljanje stenta (Hot AXIOS™ (Boston Scientific Corp., Marlborough, Massachusetts, SAD)). Uz takav sistem nije potrebno postavljanje žice vodilice te je moguće postavljanje u jednom koraku, što znatno olakšava sam proces postavljanja (34).



**Slika 2.** Cistogastrostoma s postavljenim LAMS-om (Hot Axios™ 20/10 mm), pogled iz želuca

Ukoliko je kolekcija velika (>12cm), postoje multiple kolekcije ili je odgovor na terapiju nezadovoljavajući, postoji opcija korištenja tehnike multiplih transluminalnih ulaza (engl. *multiple transluminal gateway technique*). Navedenom tehnikom formira se nekoliko fistula između gastrointestinalnog trakta i kolekcije te se u svaku od njih postavlja zasebni stent, bilo metalni ili plastični (26).

Odabir stenta pitanje je koje izaziva brojne rasprave u posljednje vrijeme te je mnogo znanstvenih radova istražilo ovu temu. Plastični stentovi bili su standard, no metalni stentovi, a posebice se to odnosi na LAMS-ove, polako su ih počeli istiskivati iz rutinske upotrebe. Ipak, ne postoji konsenzus o prednosti LAMS-ova nad plastičnim testovima jer su rezultati znanstvenih istraživanja jako heterogeni (25,26). Temelji upotrebe metalnih stentova postavljeni su u drugoj polovici prošlog desetljeća kada se počela pokazivati njihova učinkovitost i sigurnost u praksi (25). Tako su, na primjer, Hammad i sur. u meta-analizi objavljenoj 2018. godine (36) kod postavljanja LAMS-a zabilježili stopu tehničke uspješnosti (uspješnog postavljanja) od 98% i stopu kliničke uspješnosti (rezolucija simptoma i smanjenje veličine kolekcije barem za 50% nakon 4 tjedna i/ili nepostojanje potrebe za daljnjim radiološkim ili kirurškim intervencijama tijekom praćenja) od 93%, s učestalošću nuspojava od 13%. Klinička uspješnost nije se značajno razlikovala među pacijentima s pseudocistama i WON-

ovima, ali su nuspojave bile 10% učestalije kod pacijenata s WON-ovima (36). Osim utvrđivanja rezultata postavljanja LAMS-ova, ova meta-analiza usporedila je njihove rezultate s rezultatima „double-pigtail“ stentova. LAMS je tada pokazao veću kliničku uspješnost i manje nuspojave od plastičnih stentova, što je u skladu bilo i s nekim drugim istraživanjima u to vrijeme (25,36). Ova studija potvrdila je da je postavljanje LAMS-a sigurna i efikasna metoda, a također je i pokazalo njene prednosti u odnosu na postavljanje plastičnih stentova (36).

Paradigma o izrazitoj superiornosti LAMS-ova naspram plastičnih stentova počela se mijenjati objavom rada Bang i suradnika 2019. godine (37). U njihovom prospektivnom randomiziranom istraživanju među kohortama s postavljenim LAMS-om i onim s postavljenim plastičnim stentom nije bilo razlike u ukupnom broju obavljenih postupaka, uspjehu liječenja, nuspojavama, ponovnim prijemima, duljini hospitalizacije ni ukupnom trošku liječenja. Zaključili su da zahvat postavljanja LAMS-a traje značajno kraće nego postavljanje plastičnog stenta, ali i više košta. Još jedan zanimljiv dio ovog istraživanja odnosio se na nuspojave. Prvi rezultati govorili su da su u LAMS kohorti nuspojave bile znatno učestalije, no protokol studije je promijenjen te se potom učestalost nuspojave ujednačila među dvije kohorte (37). Naime, tijekom trajanja studije zamijećena je velika pojavnost (6/12, 50%) nuspojave u periodu tri tjedna po zahvatu i kasnije. Riječ je bila o krvarenjima, sindromima ukopanog stenta i jednoj bilijarnoj strikturi. Hipoteza autora je da je do navedenih nuspojave došlo jer LAMS, za razliku od plastičnog stenta, po rezoluciji kolekcije ne migrira, nego ostaje na mjestu, te time uzrokuje tenziju i krvarenje ili prerastanje tkiva. Nuspojave nisu bile primijećene na vrijeme jer je klinička praksa da se kod plastičnih stentova kontrolna CT snimka izrađuje 6 tjedana nakon zahvata, ali LAMS-ovi, zbog svog šireg lumena, dovode do brže rezolucije kolekcija. Stoga nuspojave koje nastaju zbog rezolucije kolekcije nastaju ranije i kontrolnu CT snimku potrebno je učiniti prije. Sve navedeno navelo je autore na promjenu protokola i donošenje preporuke da se CT snimka izradi 3 tjedna nakon zahvata te da se u tom periodu izvadi LAMS (38).

Posljednjih nekoliko godina rezultati velikih meta-analiza znatno variraju u usporedbi efikasnosti i sigurnosti LAMS-ova i plastičnih stentova. Kreću se od veće kliničke uspješnosti LAMS-ova do nepostojanja razlike te od veće sigurnosti LAMS-a do veće sigurnosti DPPS-a, kao što je vidljivo u tablici 1 (39–45).

**Tablica 1.** Usporedba ishoda kod pacijenata s ugrađenim LAMS-om i plastičnim stentovima u meta-analizama objavljenima od 2020. godine pronađenima u bazi PubMed

Studija	Klinička uspješnost	Ukupne komplikacije	Krvarenje	Migracija stenta
<i>Park i sur.</i> (39)	RR 1,04 (95% CI 0,99-1,11)	/	RR 2,67 (95% CI 0,71-9,28)	RR 0,53 (95% CI 0,18-1,45)
<i>Lyu i sur.</i> (40)	OR 2,44 (95% CI 1,79-3,33)	OR 0,92 (95% CI 0,41-2,09)	OR 1,47 (95% CI 0,57-3,28)	/
<i>Guzmán-Calderón i sur.</i> (41)	LAMS 90,1%, DPPS 84,2%, P=0,139	LAMS 16,0%, DPPS 20,2%, P=0,009	LAMS 5,0%, DPPS 3,9%, P=0,304	LAMS 0,9%, DPPS 2,2%, P=0,05
<i>Khizar i sur.</i> (42)	OR 2,26 (95% CI 1,62-3,15)	RR 0,74 (95% CI 0,41-1,34)	OR 0,92 (95% CI 0,44-1,91)	OR 0,83 (95% CI 0,48-1,44)
<i>Bang i sur.</i> (43)	RR 0,96 (95% CI 0,87-1,06)	RR 1,38 (95% CI 0,82-2,33)	RR 1,09 (95% CI 0,34-3,44)	/
<i>Chandrasekhara i sur.</i> (44)	LAMS 87,4%, DPPS 87,5%, P = 0,99	/	LAMS 2,5%, DPPS 4,6 %, P = 0,39	LAMS 5,9%, DPPS 6,8%, P = 0,79
<i>Tan i sur.</i> (45)	RR 1,06 (95% CI 1,01-1,12)	RR 1,51 (95% CI 0,67-3,44)	5,45 (95% CI 2,61-11,38)	RR 0,71 (95% CI (0,21-2,38)

RR – omjer rizika (engl. *risk ratio*); OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*); CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); / – nema podataka; P – razina značajnosti

Dvije zasebne studije bilo bi zanimljivo dodatno istaknuti. Jedna od njih je nastavak ranije navedene TENSION studije (46), a ovdje je istaknuta upravo zbog povezanosti sa studijom ranije navedenom u ovome radu. Naime, autori su usporedili podatke pacijenata kojima su ugradili LAMS s podacima pacijenata uključenih u TENSION studiju (njima je postavljen plastični stent) te su zaključili da među skupinama nije bilo značajne razlike ni u potrebi za endoskopskom transluminalnom

nekrozektomijom ni u učestalosti krvarenja (46). Druga studija koju bi bilo zanimljivo istaknuti je studija koja je usporedila rezultate korištenja širokog, 20 milimetarskog, LAMS-a te DPPS-a kod pacijenata s WON-ovima promjera većih od 15cm (47). Studija je zamišljena s idejom da LAMS širokog promjera možda može lakše drenirati ovako velike kolekcije. Zaključak studije ipak je bio da LAMS nije superioran DPPS-u niti u drenaži ovako velikih kolekcija (47).

Svi navedeni radovi pokazuju nedostatak konsenzusa u znanstvenoj zajednici oko vrste stentova za endoskopsku transluminalnu drenažu. LAMS-ovi se brže postavljaju i sam zahvat je stoga jeftiniji, no oni sami po sebi više koštaju. Uspješnost i sigurnost i jednih i drugih jako su dobre, ali kad se usporede međusobno nema još dovoljno dobrog dokaza oko toga koji su superiorniji. Zasigurno je dodatna prednost LAMS-a što omogućuje prolazak endoskopa kroz njega za kasniji ETN. Zbog svega navedenoga, ESGE smjernice i dalje preporučuju i jednu i drugu vrstu stentova, bez izdvajanja pojedine kao prvi izbor (26).

Kada je riječ o odabiru širine LAMS-a, meta-analiza koju su proveli Vedantam i sur. (35) pokazala je da LAMS širokog lumena od 20mm, u usporedbi s tradicionalnim stentom promjera 15mm, ne pokazuje nikakvu razliku niti u uspjehu terapije niti u učestalosti nuspojava. Jedina stavka u kojoj su dokazali prednost širih stentova je manja potreba za reintervencijama (35).

LAMS-ove je, prema smjernicama, potrebno izvaditi unutar četiri tjedna od postavljanja. U slučaju razvijanja sindroma nepovezanog pankreatičnog voda, potrebno je zamijeniti LAMS plastičnim stentom, koji se zatim dugotrajno ostavlja na mjestu (26).

Najznačajnije nuspojave endoskopske drenaže su krvarenje, perforacija ili pneumoperitonej, bol, migracija stenta prema van ili prema unutra (sindrom ukopanog stenta), okluzija stenta, infekcija i tehnički neuspjeh (34). Ranije navedena meta-analiza koju su proveli Chandrasekhara i sur. navodi učestalosti krvarenja od 2,5%, perforacije od 0,5%, migracije stenta od 5,9% te okluzije stenta od 3,8% (44). Takvi događaji mogu se smanjiti na što manju mjeru ograničavanjem indiciranja zahvata na kolekcije sa zreom stjenkom veličine do jednoga centimetra u promjeru (34).



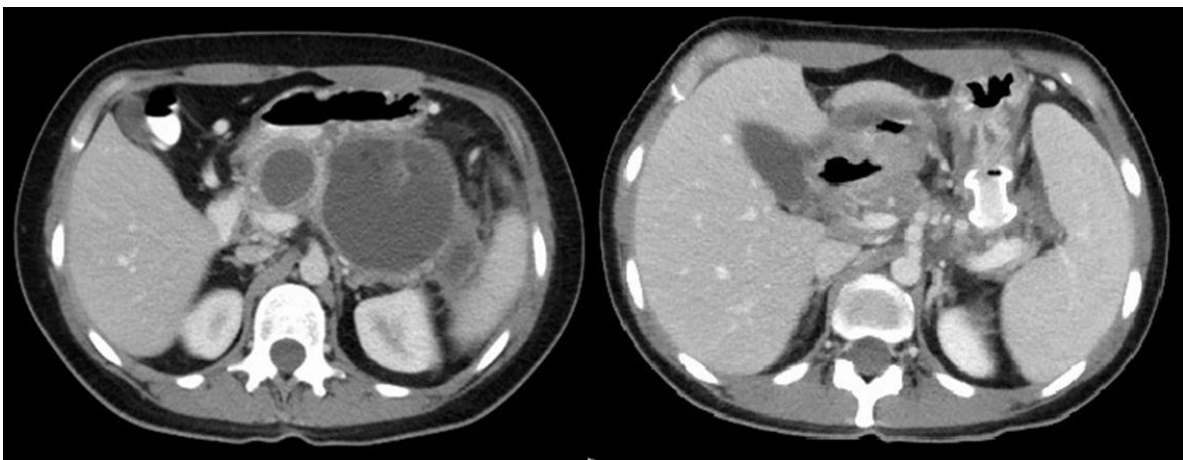
Endoskopska transluminalna drenaža je, dakle, efikasan i siguran postupak liječenja lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa koji se u „step-up“ pristupu provodi kao prvi korak u njihovom interventnom liječenju. Odabir stenta za održavanje drenažnog kanala još uvijek je tema rasprave. Trenutno je praksa korištenje „double-pigtail“ plastičnih stentova i LAMS-ova, no potrebno je još istraživanja kako bi se utvrdilo koji je od ova dva izbora je superiorniji.

#### **1.4.2. Endoskopska transluminalna nekrozektomija**

Endoskopska transluminalna nekrozektomija, ili direktna endoskopska nekrozektomija, još je jedna endoskopska metoda liječenja peripankreatičnih kolekcija. Ova metoda invazivnija je od drenaže, uključuje aktivno uklanjanje nekrotičnog sadržaja kolekcije te se u „step-up“ pristupu provodi nakon neuspjeha drenažnih postupaka (25,26). Prvi ovakav postupak opisali su Seifert i sur. još 2000. godine te se od tada metoda brzo razvijala (48). Jedna od najvažnijih studija koja je potvrdila vrijednost ove terapije te zacrtala temelje njenog šireg korištenja je GEPARD studija (49). Nju su proveli već spomenuti pioniri ETN-a, Seifert i suradnici, i objavili 2009. godine. U navedenoj studiji klinički uspjeh postignut je u 80% bolesnika, komplikacije su se dogodile u njih 26%, a stopa smrtnosti nakon 30 dana praćenja bila je 7,5% (49).

ETN se provodi uz DPPS ili kroz LAMS, koji je dovoljno velikog lumena da kroz njega prođe endoskopski aparat. Endoskopski aparat koji se koristi je terapijski gastroskop, a poželjno je da radni kanal bude što većeg kalibra (26). Debridman kolekcije vrši se na nekoliko načina: usisavanjem debrisa kroz radni kanal, uklanjanjem nekrotičnog materijala uređajem te irigacijom kolekcije (26). Uklanjanje nekrotičnog materijala vrši se raznim alatima, najčešće omčama za polipektomiju i košaricama za uklanjanje, a rjeđe balonima, mrežicama ili forcepsima (26). Uz navedene alate, koji su razvijeni za druge upotrebe pa primijenjeni u ETN-u, postoji i komercijalno dostupni proizvod modificiran upravo za ovaj zahvat. Riječ je o EndoRotoru® (Interscope Medical, Inc., Worcester, Massachusetts, SAD), uređaju koji se koristi kroz endoskop te reže i usisava nekrotični sadržaj. Ovaj uređaj pokazao je dobre rezultate, no potrebne su dodatne studije kako bi se utvrdila njegova prava vrijednost (48). Ispiranje kolekcije vrši se kroz postavljene nazocistični

kateter fiziološkom otopinom tijekom nekrozektomije te nakon nje, no potrebno je biti oprezan kako se ne bi infudirala prevelika količina tekućine i izazvala perforacija (26,48). Postoji i opcija irigacije kolekcije vodikovim peroksidom ( $H_2O_2$ ) kako bi se postiglo debridman i kasnije cijeljenje. Takav pristup ispitan je u nekoliko istraživanja, no trenutno ESGE preporuča suzdržavanje od korištenja vodikova peroksida zbog nedovoljne istraženosti (26,48). Vakuum-asistirani sustav za zatvaranje još je jedna opcija testirana u ovoj proceduri, no zbog nedovoljne istraženosti ESGE ne preporučuje ni njegovo korištenje (26).



**Slika 3.** CT-snimka WON-a (lijevo) i stanja poslije dva ETN-a, 47 dana nakon prve snimke (desno)

Kao što je ranije napomenuto, ETN se koristi u „step-up“ pristupu nakon pokušaja drenaže kolekcije. Ovo je ustaljen pristup koji se nalazi i u preporukama, no postoji i terapijski pristup u kojem se inicijalno pristupa ETN-u (25). Upravo su ovaj pristup istražili Bang i sur. u multicentričnoj, randomiziranoj studiji DESTIN koju su objavili 2024. godine (50). Autori su u ovoj studiji usporedili rezultate pacijenata kojima je pri stentiranju odmah napravljena i nekrozektomija te onih kojima se, prema „step-up“ pristupu, nekrozektomija nije izvršila odmah po stentiranju, nego nakon 72 sata ukoliko nije došlo do poboljšanja stanja na drenažu. Inicijalna nekrozektomija u ovoj je studiji dovela do značajnog smanjenja broja reintervencija, uz zadržane stope mortaliteta i nuspojava. Dakle, ova studija postavila je temelje za moguće buduće razmatranje promjene vremena izvođenja ETN-a kod pacijenata s nekrotičnim peripankreatičnim kolekcijama (50).

Zaključno, endoskopska transluminalna drenaža i endoskopska transluminalna nekrozektomija dvije su efikasne, sigurne i dobro razvijene metode za liječenje lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa. To su metode koje štede pacijente od izrazito invazivnih zahvata, a istovremeno postižu zavidne terapijske uspjehe. One se koriste već dugi niz godina, postale su standard liječenja te su ušle u terapijske smjernice za akutni pankreatitis. Također, one se i dalje brzo razvijaju te je širok prozor mogućnosti budućeg napretka ovih metoda.

## 1.5. Nutritivni status bolesnika s komplikacijama akutnog pankreatitisa

Svaka bolest, pa tako i AP, znatno utječe na opće stanje organizma, iscrpljuje ga te troši njegove energetske zalihe. Kod AP-a, uz sami opći utjecaj bolesti, znatan utjecaj imaju i pojedine posebnosti AP-a. Egzokrina i endokrina funkcija pankreasa poremećene su u AP-u što dovodi do malapsorpcije i malnutricije, a AP dokazano dovodi i do povećanog oksidativnog stresa, pretjeranog katabolizma i povećane potrošnje energije (51). Nadalje, tijek bolesti pacijenata s lokalnim komplikacija AP-a može biti vrlo dugotrajan te zahtjeva produljene hospitalizacije i invazivne zahvate što bi samo po sebi moglo dovesti do pada mišićne mase.

Nutritivni status ima važnu ulogu u tijeku bolesti i ishodu AP-a i ostalih bolesti pankreasa. Rivelrud i sur. pokazali su u svojoj studiji (51) da su dulji boravak u bolnici i veću smrtnost imali bolesnici koji su bolovali od bolesti pankreasa i bili pod rizikom od pothranjenosti (a takvih je bilo 61,5% u ovoj studiji). Dodatno su zaključili i da su navedeni pacijenti imali dulje preživljenje ukoliko su primali nutritivnu potporu u usporedbi s onima koji nisu (51). Sve navedeno ističe dobar nutritivni status organizma i adekvatnu nutritivnu potporu kao važne aspekte o kojima je potrebno voditi računa kod bolesnika s AP-om, a pogotovo kod liječenja lokalnih komplikacija koje ova bolest izaziva.

Sarkopenija je pojam koji se često spominje kada je riječ o adekvatnoj uhranjenosti organizma, odnosno nedostatku iste. Možda najznačajniju definiciju sarkopenije dala je Europska radna skupina za sarkopeniju u starijih osoba (engl. *European Working Group on Sarcopenia in Older People*, EWGSOP) 2010. godine pa revidirala 2018. Po revidiranoj definiciji, sarkopenija je „progresivni i generalizirani poremećaj skeletnih mišića koji je povezan s povećanom vjerojatnošću štetnih ishoda uključujući padove, prijelome, fizički invaliditet i smrtnost“ (52).

Značajno je što je skupina u ovoj verziji istaknula nedovoljnu mišićnu snagu kao glavnu odrednicu sarkopenije. Po njima postoje tri kriterija sarkopenije:

1. niska mišićna snaga,
2. niska kvantiteta ili kvaliteta mišića te
3. niske fizičke performance (52).

Ukoliko je prvi uvjet zadovoljen sarkopenija je vjerojatna, ukoliko su prva dva

zadovoljena onda je potvrđena, a dodatna prisutnost trećega ukazuje na tešku sarkopeniju (52).

Sarkopenija se može podijeliti na primarnu i sekundarnu. Primarna sarkopenija nastaje u poodmakloj dobi, bez drugog očitog uzroka. Nasuprot tome, sekundarna sarkopenija nastaje pod utjecajem nekog drugog uzročnika izuzev starosti. To su najčešće sistemska bolest, fizička neaktivnost ili neadekvatna prehrana (52).

Mišićna snaga određuje se mjerenjem snage stiska šake ili takozvanim testom ustajanja sa stolice, pri kojem se mjeri vrijeme koje je pacijentima potrebno da se ustanu sa stolice bez korištenja ruku (52).

Postoje različiti načini mjerenja (procjene) kvantitete mišića, a učestalo je slikovnim metodama ili analizom bioelektrične impedancije (engl. *bioelectrical impedance analysis*, BIA). Od slikovnih metoda, zlatni standard su CT i MR, ali koristi se i denzitometrija zbog veće dostupnosti. Svim navedenim metodama mjeri se ukupna skeletna ili apendikularna mišićna masa koja se potom izražava po kvadratu tjelesne visine, tjelesnoj masi ili indeksu tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI) kako bi se dobio indeks skeletne mišićne mase (skeletal muscle mass index, SMI) (52). Da bi se izbjeglo mjerenje mišićne mase cijeloga tijela, utvrđena je metoda procjene mišićne mase iz mjerenja mišićne mase na razini kralješka L3 (najmanje je vjerojatno da bi tjelesna aktivnost i retencija vode utjecale na obujam mišića na toj razini), a razvile su se i procjene isključivo iz površine mišića psoasa (53). Psoas mišićni indeks (PMI) proširio se u praksi za dijagnostiku sarkopenije zbog svoje jednostavnosti i zbog toga što ne zahtjeva korištenje dodatne računalne opreme, iako i dalje ne postoji konsenzus o njegovoj vrijednosti (53,54). BIA mjerenje ne mjeri, nego procjenjuje mišićnu masu analizom električne vodljivosti tijela i zatim izračunava SMI, ali je dobra i lako dostupna zamjena za slikovne metode. Ove analize moraju biti standardizirane te prilagođene populaciji koju ciljaju. BIA također procjenjuje kvalitetu mišića izračunavajući fazni kut (52).

Naposljetku, fizička performanca procjenjuje se mjerenjem brzine hoda ili korištenjem raznih složenih testova (52).

Određivanje sarkopenije je važno jer je ona istaknuta kao negativni prediktivni čimbenik u ishodima bolesnika kod raznih bolesti. Pokazan je njen negativan utjecaj na kliničke ishode, kvalitetu života ili preživljenje, između ostalih, kod pacijenata s

kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, bolestima jetre, zatajenjem srca, ali i kroničnim pankreatitisom (53,55–58).

Brojni radovi pokazali su povezanost sarkopenije, odnosno sniženoga PMI-a, s težinom AP-a (59–61) te mortalitetom u ovoj bolesti (62). Također, sarkopenija se pokazala povezanom i s većom učestalošću nastanka lokalnih komplikacija AP-a (59) i inficirane nekroze (63). Što se tiče lokalnih komplikacija AP-a, istraživanje Naver i sur. (64) pokazalo je da je potrošnja energije u mirovanju povećana kod bolesnika s WON-om, a posebice s inficiranim WON-om. Također, navedena potrošnja energije korelirala je s padom skeletne mišićne mase (64). Izuzev navedenoga istraživanja, u literaturi nema podataka o povezanosti sarkopenije s ishodima lokalnih komplikacija AP-a.

Što se tiče prehrane u pacijenata s lokalnim komplikacijama akutnog pankreatitisa liječenih endoskopski, Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam (engl. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*, ESPEN) preporuča oralnu prehranu unutar 24 sata od nekrozektomije ukoliko stanje pacijenta to dozvoljava te enteralnu prehranu ukoliko oralna nije moguća, poželjno nazojejunalnom sondom (65). Ova preporuka svakako uključuje široku interpretaciju te je potrebno pojašnjenje kakva bi to trebala biti oralna prehrana u navedenim slučajevima (66). Naime, s obzirom na to da su LAMS-ovi široka lumena (do 20mm), oni se mogu začepiti komadima hrane ili omogućiti prolazak hrane u lumen kolekcije. Ovi događaji mogu potencijalno promovirati ponovljene infekcije unutar kolekcije ili utjecati na efikasnost ETN-a (67). Jedno od potencijalnih rješenja za ovaj problem jest hranjenje bolesnika isključivo enteralnim formulama. Takve formule omogućuju adekvatnu prehranu uz otklanjanje rizika opstrukcije stenta, a dodatno omogućuje i adekvatno praćenje kalorijskog i proteinskog unosa bolesnika (66). Upitna stavka kod ovog pristupa također je i izbor preporučenog načina za provođenje enteralne prehrane jer, kao što je ranije istaknuto u ovome radu, postavljanje nazojejunalne sonde tehnički je zahtjevnije, a nije dokazano sigurnija njena primjena u odnosu na nazogastričnu kod teškog AP-a (8,19,66). Dodatno, u ovim slučajevima učestali prolasci endoskopa kod nekrozektomija mogu uzrokovati pomak nazojejunalne sonde (66).

## **2. HIPOTEZA**

Endoskopsko liječenje lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa ugradnjom LAMS-a ima visoku tehničku i kliničku uspješnost uz nizak udio teških komplikacija.

Nutritivna intervencija s visokim dnevnim unosom proteina može spriječiti pogoršanje ili nastanak sarkopenije u bolesnika s lokalnim komplikacijama akutnog pankreatitisa liječenim endoskopski ugradnjom LAMS-a.

### **3. CILJEVI RADA**

Analizirati podatke o bolesti, ishodu liječenja, nutritivnom statusu, parametrima sarkopenije te laboratorijskim parametrima bolesnika s peripankreatičnim kolekcijama kao lokalnim komplikacijama akutnog pankreatitisa koji su endoskopski liječeni ugradnjom LAMS-a na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice u periodu između studenoga 2016. i studenoga 2023. godine.



## 4. MATERIJALI I METODE

Studija je retrospektivna. Sudionici studije su svi odrasli pacijenti s peripankreatičnim kolekcijama kao lokalnim komplikacijama akutnog pankreatitisa koji su endoskopski liječeni ugradnjom LAMS-a na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice u periodu između studenoga 2016. i studenoga 2023. godine. Podaci o bolesniku (dob, spol, visina, komorbiditeti), bolesti (etiologija, vrsta kolekcije, mikrobiološki nalazi), liječenju (duljina liječenja, duljina trajanja postavljenog LAMS-a, vrsta i promjer stenta, broj nekrozektomija, komplikacije), dnevnom unosu kalorija i hranjivih tvari, tjelesnoj masi (TM), indeksu tjelesne mase te vrijednostima laboratorijskih parametara prikupljeni su iz povijesti bolesti bolesnika. Tijekom perioda u kojem im je bio postavljen LAMS, pacijenti su bili hranjeni enteralnim formulama s jasno definiranim sastavom ili njihovom kombinacijom s parenteralnom prehranom. Na temelju njihova unosa procjenjivao se dnevni unos kalorija i proteina. Za procjenu skeletne mišićne mase koristila se površina mišića psoasa na razini tijela trećeg lumbalnog kralješka dobivena iz dostupnih CT snimki pomoću programa 3D Slicer. Koristio se prosjek dva mjerenja metodom zatvorene krivulje. Vrijednost PMI-a računala se dijeljenjem površine psoasa izražene u centimetrima kvadratnim s kvadratom tjelesne visine izražene u metrima. Granične vrijednosti PMI-a indikativne za sarkopeniju preuzete su iz rada Rodgea i sur. (53).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Sestre milosrdnice.

### 4.1. Statistička analiza

Rezultati analize prikazani su deskriptivno medijanama s interkvartilnim rasponom [25 -75 kvartila], prosjecima sa standardnom devijacijom (SD) ili postotnim udjelima. Za usporedbu među skupinama se u slučaju kontinuiranih varijabli koristio Mann-Whitneyjev U test kod neovisnih ili Wilcoxonov test kod uparenih varijabli, a za utvrđivanje korelacije Spearmanov koeficijent korelacije ( $\rho$ ). Za kategoričke varijable koristio se  $\chi^2$  test. U svim analizama korišteni su dvostrani testovi s razinom značajnosti (P) od 0,05. Statistička analiza provedena je u programu Python 3.7 s knjižnicama SciPy, Statsmodels i Seaborn.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Opće karakteristike pacijenata

Opći podaci o bolesnicima prikazani su u tablici 2.

U razdoblju od studenoga 2016. do studenoga 2023. godine na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Sestre milosrdnice endoskopskom drenažom peripankreatičnih kolekcija i ugradnjom LAMS-a liječeno je 52 bolesnika. Iz završne analize izuzeta su dva bolesnika zbog smrtnog ishoda prije završetka liječenja. Zbog retrospektivnog oblika istraživanja, pojedini podaci nedostaju kod određenih pacijenata te je stoga broj analiziranih bolesnika naznačen kod svakog parametra. U analizu PMI-a naposljetku je uključeno 30 bolesnika.

Analizirani bolesnici bili su dominantno muškarci (62%), prosječne dobi od 57,7 godina. Najčešća etiologija pankreatitisa bila je bilijarna (87%), zatim alkoholna (8%) i ijetrogena (6%). 94% bolesnika s dostupnim podatkom o tipu kolekcije imalo je WON, dok su ostali imali pankreatične pseudociste. Značajne komorbiditete imalo je 38 (75%) bolesnika, ponajprije arterijsku hipertenziju, šećernu bolest tipa 2 i cirozu jetre. Najčešće postavljeni stentovi bili su promjera 20mm (65%) i 15mm (33%). Tehnički uspjeh procedure bio je 100%, a klinički uspjeh 96% (2 smrtna slučaja). Mikrobiološki podaci bili su dostupni za 50 bolesnika. Od navedenih, 94% bolesnika imalo je bakteriju izoliranu iz kolekcije, a 42% imalo je bakteriološki pozitivnu hemokulturu. Kod čak 36% bolesnika dokazana je prisutnost gljivične infekcije iz uzorka kolekcije ili hemokulture.

Nekrozektomiju je zahtijevalo 34 (72%) WON kolekcija. Najviše pacijenata zahtijevalo je jednu nekrozektomiju, a najveći broj koji je učinjen kod jednog pacijenta bio je 10.

Liječenje je u prosjeku trajalo  $34,6 \pm 15,6$  dana, a prosječna duljina trajanja implantacije LAMS-a bila je  $26 \pm 14,5$  dana.

Izuzev već spomenuta 2 smrtna slučaja, zabilježene su tri komplikacije u kohorti, dva krvarenja u kolekciju i jedna spontana migracija LAMS-a.

**Tablica 2.** Opći podaci o ispitanicima.

Spol (N=52), n (%)	Ženski	20 (38%)
	Muški	32 (62%)
Dob (godine) (N=52), prosjek ± SD (raspon)		57,7 ± 11,9 (28-86)
Komorbiditeti (N=51), n (%)	Ukupno	38 (75%)
	Arterijska hipertenzija	23 (45%)
	Šećerna bolest tip 2	17 (33%)
	Ciroza jetre	5 (10%)
Etiologija pankreatitisa (N=52), n (%)	Bilijarni	45 (87%)
	Alkoholni	4 (8%)
	Ijatrogeni	3 (6%)
Tip kolekcije (N=52), n (%)	WON	49 (94%)
	Pseudocista	3 (6%)
Tehnički uspjeh (N=52), n (%)		52 (100%)
Klinički uspjeh (N=52), n (%)		50 (96%)
Tip stenta (N=52), n (%)	Hot AXIOS™ (Boston Scientific Corp., Marlborough, Massachusetts, SAD)	50 (96%)
	Ostali	2 (4%)
Promjer stenta (mm) (N=51), n (%)	20	33 (65%)
	15	17 (33%)
	14	1 (2%)
Nekrozektomija izvedena, n (%)	WON (N=47)	34 (72%)
	Pseudocista (N=3)	0 (0%)
Broj nekrozektomija (N=50), medijan [25-75 kvartila], raspon		1 [0-3], (0-10)
Mikrobiološki podaci (N=50), n (%)	Bakterija u kolekciji	47 (94%)
	Bakterija u hemokulturi	21 (42%)
	Gljive u kolekciji ili hemokulturi	18 (36%)
Duljina liječenja (dan) (N=50), prosjek ± SD (raspon)		34,6 ± 15,6 (15-85)
Duljina trajanja postavljenog LAMS (dan) (N=51), prosjek ± SD (raspon)		26 ± 14,5 (7-76)
Smrtnost (N=52), n (%)		2 (4%)

Komplikacije (N=52), n (%)	Ukupno	3 (6%)
	Krvarenje u kolekciju	2 (4%)
	Migracija stenta	1 (2%)

N – ukupni broj analiziranih ispitanika; n – broj ispitanika; SD – standardna devijacija

## 5.2. Osnovne analize

### 5.2.1. Nekrozektomije

Nije bilo statistički značajne razlike u veličini stenta i potrebi za nekrozektomijom ili brojem nekrozektomija (promjer 15mm  $1,59 \pm 1,28$ ; promjer 20mm  $2,09 \pm 2,51$ ).

### 5.2.2. Duljina liječenja

Nije bilo statistički značajne razlike u duljini liječenja ili trajanja postavljenog LAMS-a ovisno o spolu, tipu kolekcije ili promjeru stenta, kao ni korelacije dobi s trajanjem liječenja.

### 5.2.3. Masa

Bolesnici su tijekom liječenja u prosjeku izgubili statistički značajnih  $5,82 \pm 6,45$  kg na tjelesnoj masi, uz istodoban pad indeksa tjelesne mase. Nasuprot tome, razlika PMI-a na početku i na kraju liječenja nije bila statistički značajna.

**Tablica 3.** Usporedba parametara mase i PMI-a na početku i kraju liječenja.

Parametar	Početak	Kraj	P*
TM (kg) (N=50)	$81,42 \pm 16,17$	$75,09 \pm 13,66$	<0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (N=50)	$27,12 \pm 5,35$	$24,98 \pm 3,95$	<0,05
PMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) (N=30)	$4,24 \pm 1,71$	$4,07 \pm 1,51$	0,152

P – razina značajnosti; \*Wilcoxonov test

**Tablica 4.** Promjena parametara mase i PMI-a od početka do kraja liječenja.

Parametar	Prosjeak $\pm$ SD	Medijan [25- 75 kvartila]	Raspon
$\Delta$ TM (kg) (N=50)	$-5,82 \pm 6,45$	-4,55 [(-8,75) - (-2)]	(-32,4) - 5,4
$\Delta$ BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (N=50)	$-2,03 \pm 2,51$	-1,47 [(-2,81) - (-0,67)]	(-14,4) - 1,78
$\Delta$ PMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) (N=30)	$-0,20 \pm 0,65$	-0,25 [(-0,14) - 0,58]	(-2,73) - 0,59

$\Delta$  – promjena; SD – standardna devijacija

#### 5.2.4. Sarkopenija

Podatke za PMI imalo je 17 muškaraca i 13 žena. Granične vrijednosti PMI-a indikativne za sarkopeniju bile su određene kao 3,74 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> za muškarce i 2,29 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> za žene. PMI ispod graničnih vrijednosti za sarkopeniju pri prvom mjerenju imalo je 6 muškaraca (35%) i 2 žene (15%). Prilikom drugog mjerenja, PMI ispod graničnih vrijednosti imalo je 8 muškaraca (47%) i 0 žena (0%).

**Tablica 5.** Broj bolesnika sa sarkopenijom po parametru, mjerenju i spolu (PMI ispod 3,74 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> za muškarce i 2,29 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> za žene).

Parametar	Mjerenje	Spol	n (%)
PMI (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ), (N=30)	Inicijalno	Muški (N=17)	6 (35%)
		Ženski (N=13)	2 (15%)
	Završno	Muški (N=17)	8 (47%)
		Ženski (N=13)	0 (0%)

N – ukupni broj analiziranih ispitanika; n – broj ispitanika

### 5.3. Odnos dnevnog unosa kalorija i hranjivih tvari s parametrima sarkopenije

Pacijentima s ugrađenim LAMS-om tijekom liječenja u bolnici dokumentiran je dnevni enteralni i parenteralni unos. U tablici 6. prikazane su prosječne vrijednosti dnevnog unosa kalorija i hranjivih tvari po kilogramu tjelesne mase za dane dok im je bio postavljen LAMS.

**Tablica 6.** Dnevni unos kalorija i hranjivih tvari tijekom liječenja.

Nutrijent	Prosjek ± SD	Medijan [25-75 kvartila]	Raspon
Kalorije (kcal/kg/d)	14,62 ± 6,51	13,69 [ 9,37 - 17,89 ]	4,64 - 27,39
Proteini (g/kg/d)	1,31 ± 0,88	1,13 [ 0,58 - 2,19 ]	0,39 - 3,41
Masti (g/kg/d)	1,39 ± 1,07	0,96 [ 0,50 - 2,46 ]	0,25 - 3,67
Ugljikohidrati (g/kg/d)	2,66 ± 1,58	2,34 [ 1,20 - 4,14 ]	0,70 - 6,36
Vlakna (g/kg/d)	0,05 ± 0,04	0,03 [ 0,02 - 0,08 ]	0 - 0,15
HMB (g/kg/d)	0,04 ± 0,04	0,02 [ 0,01 - 0,09 ]	0 - 0,13

SD – standardna devijacija

Promatrajući dnevni unos kalorija i hranjivih tvari, jedino se unos kalorija značajno razlikovao, bio je veći kod bolesnika s padom PMI-a te je zabilježena značajna negativna korelacija dnevnog unosa kalorija s promjenom PMI-a ( $\rho=-0,422$ ,  $P=0,023$ ). Dnevni unos ostalih hranjivih tvari nije se statistički razlikovao između bolesnika kod kojih je zabilježen pad PMI-a i onih kod kojih nije. Također, nije zabilježena korelacija promjene PMI-a s dnevnim unosom. Kada se gleda omjer proteina prema kalorijskom unosu, postoji jasna tendencija pozitivne korelacije većeg unosa proteina i porasta PMI-a, no rezultat i dalje nije statistički značajan ( $\rho=0,21$ ,  $P=0,27$ ). Nije bilo značajne povezanosti između količine unosa HMB-a i promjene PMI-a ( $\rho=-0,006$ ,  $P=0,977$ ).

**Tablica 7.** Dnevni unos kalorija i hranjivih tvari kod bolesnika s različitom promjenom PMI-a tijekom liječenja (prosjeak ± SD).

<b>Δ PMI</b>	<b>Kalorije (kcal/kg/d)</b>	<b>Proteini (g/kg/d)</b>	<b>Masti (g/kg/d)</b>	<b>Ugljikohidrati (g/kg/d)</b>	<b>Vlakna (g/kg/d)</b>	<b>HMB (g/kg/d)</b>
Porast	11,37 ± 3,96	1,25 ± 0,89	1,32 ± 1,13	2,42 ± 1,59	0,05 ± 0,04	0,04 ± 0,05
Pad	17,27 ± 7,07	1,36 ± 0,90	1,45 ± 1,06	2,85 ± 1,61	0,05 ± 0,05	0,04 ± 0,04
P	0,02	0,52	0,44	0,46	0,93	0,64

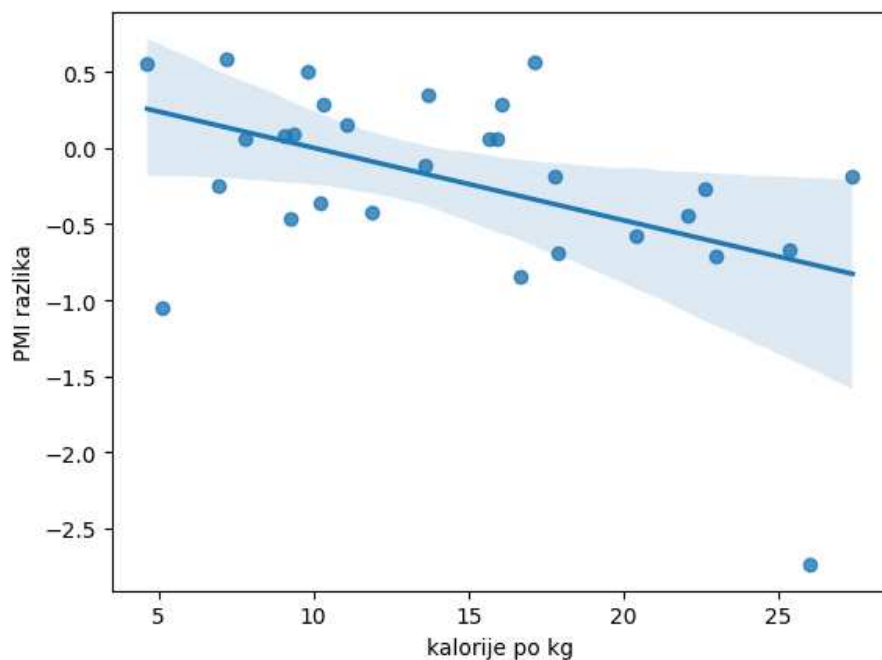
Δ – promjena; P – razina značajnosti

**Tablica 8.** Korelacija promjene PMI-a s dnevnim unosom kalorija i hranjivih tvari (Spearmanov koeficijent korelacije).

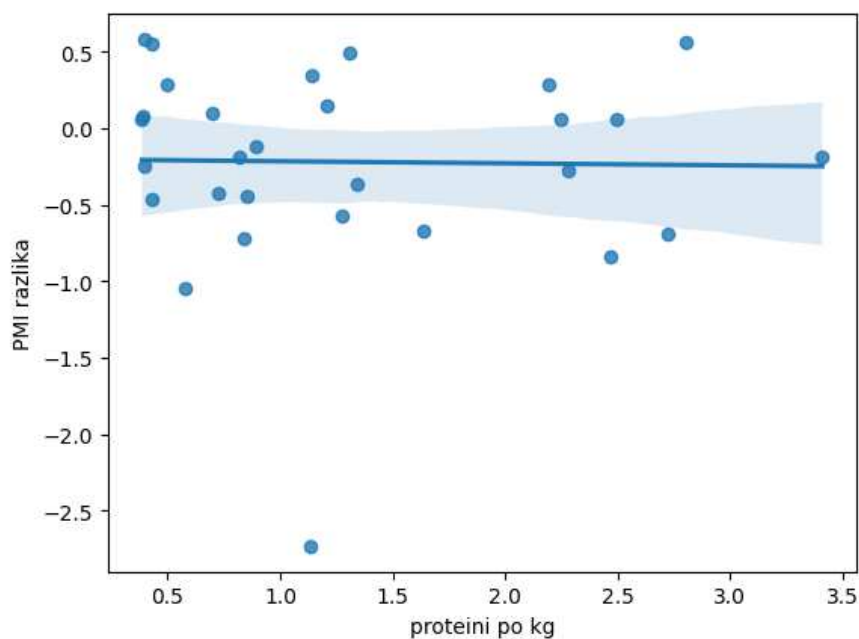
<b>Nutrijent</b>	<b>ρ</b>	<b>P</b>
Kalorije (kcal/kg/d)	-0,422	0,023
Proteini (g/kg/d)	-0,103	0,595
Masti (g/kg/d)	-0,161	0,403
Ugljikohidrati (g/kg/d)	-0,149	0,44
Vlakna (g/kg/d)	-0,071	0,716
HMB (g/kg/d)	-0,063	0,745
Omjer proteini/kalorije	0,21	0,27

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije; P – razina značajnosti

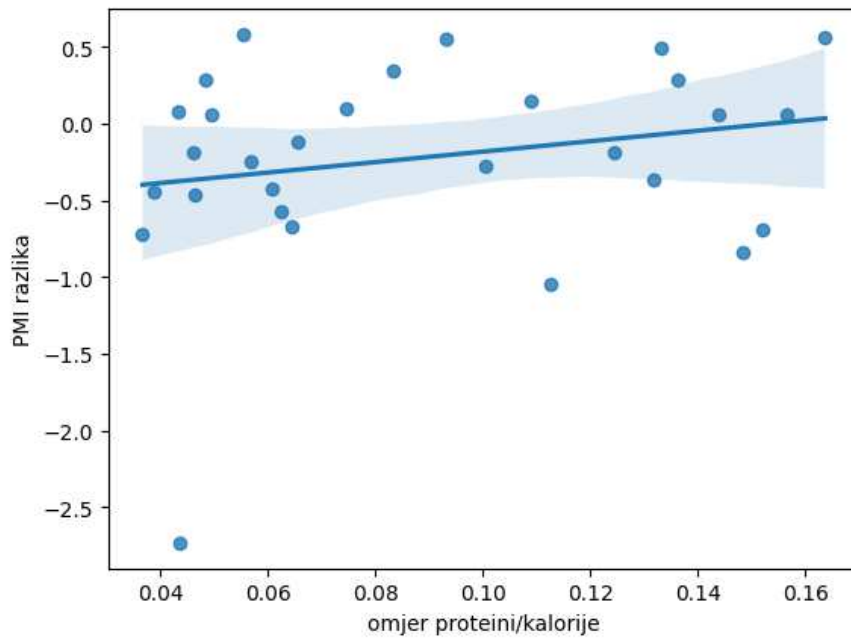




**Slika 4.** Razlika PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) prije i nakon postavljanja LAMS-a u ovisnosti o dnevnom unosu kalorija po kilogramu tjelesne mase ( $\text{kcal}/\text{kg}/\text{dan}$ ).



**Slika 5.** Razlika PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) prije i nakon postavljanja LAMS-a u ovisnosti o dnevnom unosu proteina po kilogramu tjelesne mase ( $\text{g}/\text{kg}/\text{dan}$ ).



**Slika 6.** Razlika PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) prije i nakon postavljanja LAMS-a u ovisnosti o omjeru dnevnog unosa proteina i kalorija.

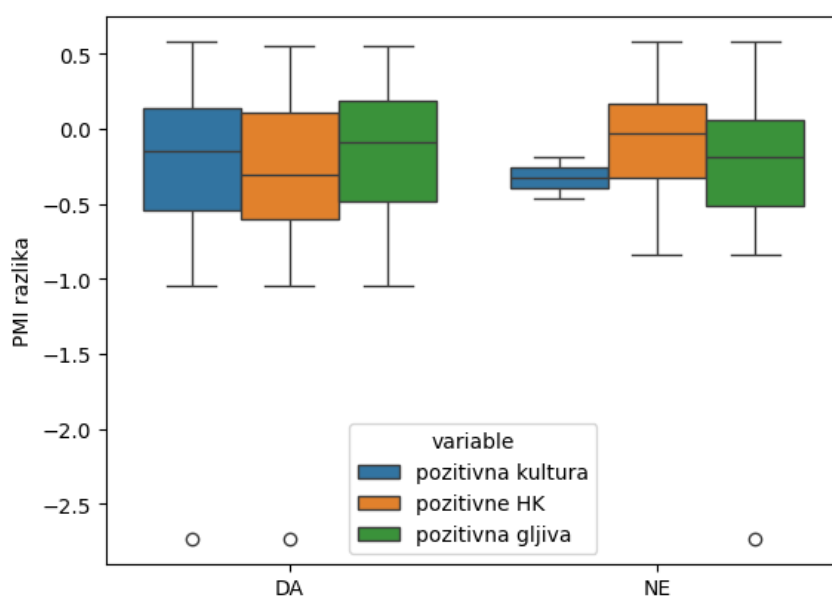
#### 5.4. Odnos mikrobiološkog nalaza s parametrima sarkopenije

Nije bilo razlike u veličini promjene PMI-a kod bolesnika s pozitivnim mikrobiološkim (bakterijskim ili gljivičnim) nalazima iz uzorka kolekcije ili hemokulture u odnosu na one s negativnima.

**Tablica 9.** Promjena PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) kod bolesnika s različitim mikrobiološkim nalazima.

Mikrobiološki nalaz	Pozitivan	Negativan	P
Kolekcija bakteriološki	$-0,23 \pm 0,69$	$-0,32 \pm 0,2$	0,64
Hemokultura bakteriološki	$-0,37 \pm 0,77$	$-0,06 \pm 0,46$	0,39
Gljivični nalaz	$-0,14 \pm 0,50$	$-0,31 \pm 0,77$	0,69

P – razina značajnosti



**Slika 7.** Razlika PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) prije i nakon postavljanja LAMS-a u ovisnosti o različitim mikrobiološkim nalazima.

## 5.5. Odnos laboratorijskih nalaza s parametrima sarkopenije

Vrijednosti prosječnih laboratorijskih nalaza u kohorti i korelacija laboratorijskih nalaza s promjenom PMI-a prikazane su u tablicama 10. i 11. Jedini laboratorijski parametar koji statistički značajno korelira s promjenom PMI-a jest razina kreatinina u serumu i to na način da su više inicijalne vrijednosti kreatinina povezane s većim padom PMI-a tijekom hospitalizacije ( $\rho=-0,41$ ,  $P=0,04$ ).

**Tablica 10.** Vrijednosti laboratorijskih nalaza u kohorti.

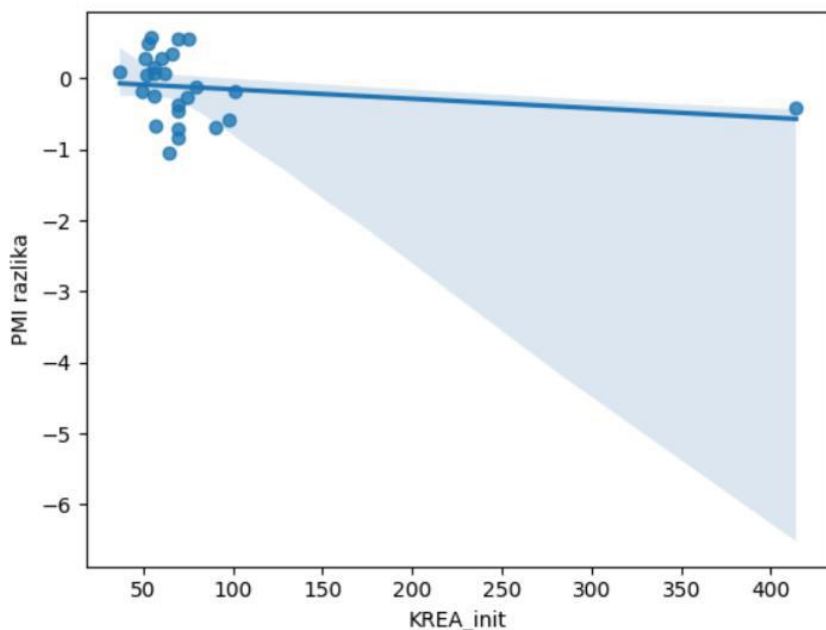
Parametar	Prosjek $\pm$ SD	Medijan [25- 75 kvartila]	Raspon
Hemoglobin (g/l)	97,81 $\pm$ 18,28	93 [85 - 108 ]	66 - 164
Leukociti ( $10^9/l$ )	9,15 $\pm$ 5,38	8,1 [6,1 - 10,88 ]	1 - 94
CRP (mg/l)	102,1 $\pm$ 86	78,7 [33,88 - 151,8 ]	1,2 - 433,5
Prokalcitonin ( $\mu g/l$ )	3,91 $\pm$ 11,72	0,32 [0,17 - 1,76 ]	0,01 - 97,21
Albumini u serumu (g/l)	35,16 $\pm$ 9,26	32,95 [28 - 41,82 ]	19 - 56,4
Željezo ( $\mu mol/l$ )	6,87 $\pm$ 4,72	6 [3,5 - 9 ]	1 - 17
Trigliceridi (mmol/l)	1,9 $\pm$ 1,2	1,45 [1 - 2,65 ]	0,5 - 5,5
Kreatinin ( $\mu mol/l$ )	79,06 $\pm$ 43,2	66 [53,75 - 89 ]	28 - 414
Ureja (mmol/l)	7,09 $\pm$ 4,5	6,4 [3,5 - 9,4 ]	1,1 - 20,6
Glukoza u krvi (mmol/)	7,38 $\pm$ 2,83	6,5 [5,57 - 8,2 ]	0,9 - 25,5

SD – standardna devijacija

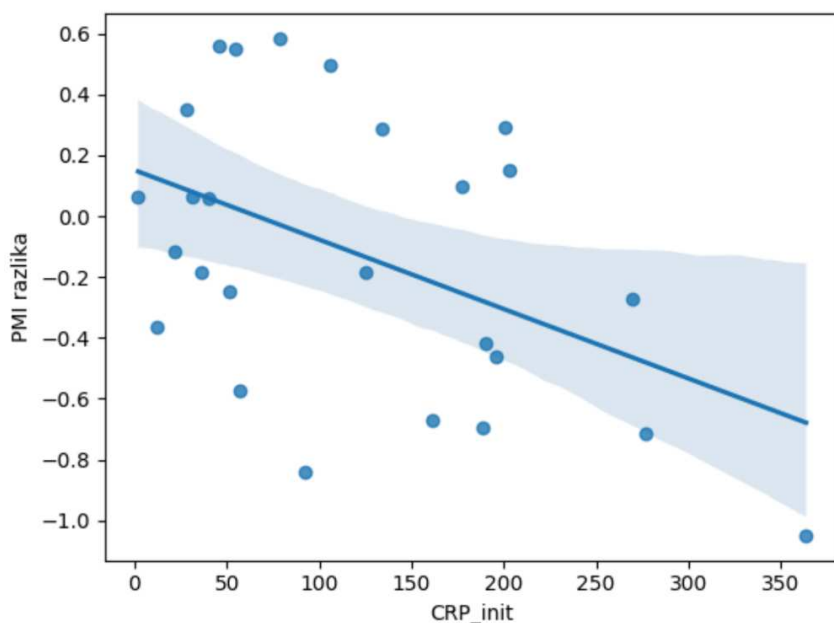
**Tablica 11.** Korelacija promjene PMI-a s inicijalnim i prosječnim laboratorijskim nalazima (Spearmanov koeficijent korelacije).

Laboratorijski parametar	Inicijalni		Prosječni	
	$\rho$	P	$\rho$	P
Albumini u serumu (g/l)	-0,11	0,65	0,07	0,77
CRP (mg/l)	-0,34	0,09	0,21	0,30
Željezo ( $\mu\text{mol/l}$ )	-0,69	0,09	-0,63	0,13
Glukoza u krvi (mmol/l)	-0,16	0,43	-0,29	0,15
Hemoglobin (g/l)	0,00	0,99	0,07	0,72
Kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )	-0,41	0,04	-0,34	0,09
Leukociti ( $10^9/l$ )	-0,35	0,08	0,06	0,76
Prokalcitonin ( $\mu\text{g/l}$ )	-0,13	0,57	-0,08	0,73
Trigliceridi (mmol/l)	-0,15	0,67	-0,16	0,63
Ureja (mmol/l)	-0,23	0,55	-0,58	0,10

$\rho$  – Spearmanov koeficijent korelacije; P – razina značajnosti



**Slika 8.** Razlika PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) prije i nakon postavljanja LAMS-a u odnosu na inicijalne razine kreatinina u krvi ( $\mu\text{mol/l}$ ).



**Slika 9.** Razlika PMI-a ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) prije i nakon postavljanja LAMS-a u odnosu na inicijalne razine CRP-a u krvi ( $\text{mg/l}$ ).

## 6. RASPRAVA

Endoskopske metode efikasan su i siguran način liječenja peripankreatičnih kolekcija. Endoskopska transluminalna drenaža prvi je korak u „step-up“ pristupu liječenju (uz perkutanu katetersku drenažu), a u slučaju neuspjeha slijedi ju endoskopska transluminalna nekrozektomija (14). Prednosti ovakvog pristupa u odnosu na kirurški pokazale su brojne studije, poput one koju su proveli Bang i sur. (31) ili nizozemske TENSION studije (30). Ove studije pokazale su zadovoljavajuću efikasnost endoskopskog liječenja, ali bolji sigurnosni profil, ponajprije smanjenje nastanka pankreatikokutanih fistula (30,31). Raspravu kod endoskopskog liječenja izaziva tip stenta koji se koristiti u liječenju. Tradicionalni izbor su plastični „double-pigtail“ stentovi, no u novije vrijeme razvijeni su i razni metalni stentovi. „Lumen-apposing“ metalni stentovi najuspješniji su i najrašireniji primjer metalnih stentova korištenih u drenaži peripankreatičnih kolekcija (34). Njihova efikasnost i sigurnost danas su neupitne. Hammad i sur. još su 2018. godine u svojoj meta-analizi, koja je usporedila sva dotadašnja znanja, ustvrdili kako LAMS-ovi dostižu stopu tehničke uspješnosti od 98% te stopu kliničke uspješnosti od 93%, uz pojavu komplikacija u 13% slučajeva (36). Ono oko čega još nema konsenzusa jest jesu li LAMS-ovi superiorni plastičnim stentovima. Podaci o tome su heterogeni, ali u svim većim meta-analizama objavljenim posljednjih godina, LAMS-ovi u odnosu na plastične stentove pokazuju višu ili jednaku razinu kliničke uspješnosti uz sličan sigurnosni profil (39–45). Ovakvi stentovi, osim toga što se brže i jednostavnije postavljaju (iako su skuplji), dodatno omogućuju i provedbu ETN-a kroz njih (34). ETN se koristi ukoliko drenaža ne uspije razriješiti kolekciju kao sljedeći korak te podrazumijeva aktivno uklanjanje nekrotičnog materijala alatom kroz radni kanal endoskopa (26).

U našoj studiji zabilježili smo izvrsne rezultate liječenja peripankreatičnih kolekcija endoskopskim putem. Tehnička uspješnost u našoj kohorti bila je 100%, uz kliničku uspješnost od 96%, obje slične onima u drugim studijama ili čak veće od njih (36,41,43,45). Izuzevši dva pacijenta koja su preminula od posljedica bolesti, u kohorti od 52 pacijenta zabilježili smo samo tri značajne komplikacije zahvata (6%), od toga dva krvarenja u kolekciju (4%) i jednu migraciju stenta (2%). Ovi rezultati čak pokazuju manju učestalost komplikacija pri upotrebi LAMS-a od onog što ističu neke druge značajne studije (36,41,43,45).

Također, zabilježili smo da su naši pacijenti najčešće bili podvrgnuti jednoj nekrozektomiji, a najveći broj zahvata koji je izvršen na jednome pacijentu bio je 10. Zanimljivo je istaknuti da broj nekrozektomija (odnosno potreba za njom) nije značajno ovisio o promjeru stenta koji se koristio (promjer 15mm  $1,59 \pm 1,28$ ; promjer 20mm  $2,09 \pm 2,51$ ). U našoj kohorti dokazanu infekciju kolekcije imalo je 94% bolesnika što je u skladu s činjenicom da je infekcija kolekcije osnovna indikacija za invazivno liječenje. Uz to, čak 36% bolesnika imalo je dokazanu gljivičnu infekciju.

Zabilježili smo statistički značajan pad tjelesne mase i BMI-a od početka do kraja liječenja. Ovaj rezultat uklapa se u sliku teške bolesti i dugotrajne hospitalizacije kojoj su bolesnici bili podvrgnuti. Nasuprot tome, nije zabilježen statistički značajan pad PMI-a. Slikovne metode zlatni su standard određivanja mišićne mase, a upravo pomoću CT snimki određivali smo vrijednosti PMI-a. Ovakvi rezultati pokazuju da se pad tjelesne mase uistinu događa kod bolesnika s kroničnim peripankreatičnim kolekcijama, no i da se pad skeletne mišićne mase (PMI-a) može izbjeći. Na ovaj rezultat veže se podatak o učestalosti sarkopenije u kohorti. Sarkopeniju smo procjenjivali iz PMI-a na početku i kraju liječenja. Od 30 bolesnika za koje su podaci bili dostupni, 8 ih je imalo sarkopeniju na početku liječenja (nešto viši postotak kod muškaraca) te isto toliko na kraju liječenja (sve muškarci). Prikazani podaci pokazuju da se sarkopenija javlja u značajnom udjelu kod pacijenata s opsežnim upalnim procesom gušterače, ali također i adekvatnost nutritivne intervencije i liječenja osnovne bolesti kod naših pacijenata. Unatoč dugom tijeku liječenja, s prosječnim periodom od implantacije do ekstrakcije LAMS-a od gotovo mjesec dana, nije se značajnije povećao broj pacijenata sa sarkopenijom. Dapače, kod pojedinih pacijenata registrirali smo oporavak od sarkopenije i porast PMI-a kao odgovor na liječenje. Znajući način na koji bolest gušterače, upalno stanje organizma te dugotrajna hospitalizacija i liječenje utječu na razvoj sarkopenije, ovakav rezultat ističe važnost dobre nutritivne intervencije u njenom smanjivanju ili čak sprječavanju.

Dnevne nutritivne potrebe bolesnika za pojedinim nutrijentima bile su većinski zadovoljene kod naših bolesnika, a posebice ističemo zadovoljavajući unos proteina od  $1,31 \pm 0,88$  g/kg/dan, ako je procjena da je dnevna potreba za proteinima 1,2–1,5 g/kg/dan (68). Adekvatan unos proteina ključan je u anabolizmu organizma i porastu skeletne mišićne mase te stoga upravo ovako visok prosječni unos proteina



smatramo ključnim u izbjegavanju sarkopenije kod naših ispitanika (69). Promjena PMI-a nije statistički značajno korelirala s unosom proteina. Ipak, ako se promatra omjer unosa proteina s unosom kalorija, grafički i brojčano je vidljiva pozitivna tendencija korelacije porasta PMI-a s većim proteinskim unosom u odnosu na kalorijski. Razlog zbog kojeg nije zabilježena statistička značajnost mogao bi biti generalno visok proteinski unos kod ispitanika te homogenost skupine. Jedina komponenta koja je bila nešto ispod optimalne bio je dnevni unos kalorija (68). Ovaj rezultat je pak zanimljiv i zbog neočekivane korelacije dnevnog unosa kalorija s promjenom PMI-a. Naime, dnevni unos kalorija bio je negativno povezan s promjenom PMI-a. Negativna povezanost unosa kalorija s promjenom PMI-a ponovno ističe adekvatan proteinski, a ne kalorijski unos, kao ključan u održavanju mišićne mase. Nastavno na to, objašnjenje ovoga rezultata može biti i da je nastao zbog unosa tekućih proizvoda koji su bogati kalorijama, ali ne i proteinima kod određenih bolesnika. Iako postoje studije koje su pokazale pozitivni utjecaj unosa HMB-a na mišićnu masu i snagu, mi nismo pronašli značajnu razinu povezanost između količine unosa HMB-a i promjene PMI-a (70).

Nije bilo značajne razlike u promjeni PMI-a u pacijenata s različitim bakteriološkim nalazima, ali s obzirom na izrazito mali broj pacijenata s negativnim nalazom, rezultat je očekivan. Zanimljivo je istaknuti da nije bilo značajne razlike u promjeni PMI-a između pacijenata s gljivičnom infekcijom i onima bez nje, s obzirom na to da se gljivična infekcija povezuje s povećanom smrtnosti, stopom prijema u jedinicu intenzivnog liječenja i duljinom boravka u bolnici (71).

Od 10 analiziranih laboratorijskih parametara, pronašli smo poveznicu samo između razine kreatinina u serumu i promjene PMI-a. Kod pacijenata s višom inicijalnom razinom kreatinina u serumu zabilježen je veći pad PMI-a. Kako je povišeni kreatinin u serumu pokazatelj lošije bubrežne funkcije, lošije zdravstveno stanje ovih bolesnika moglo bi biti objašnjenje većeg pada u PMI-u. Zanimljivo je istaknuti da smo pronašli trend viših razina inicijalnog CRP-a kod pacijenata s višim padom PMI-a, ali ipak bez statističke značajnosti, iako istraživanja pokazuju povezanost viših razina CRP-a s padom mišićne mase (72).

Važno je istaknuti nekoliko ograničenja ove studije. Broj ispitanika bio je relativno mali, 52, a pogotovo kad se pogleda broj ispitanika koji su bili uključeni u analizu

PMI-a, njih 30. Nadalje, dnevni unos računao se po kilogramu tjelesne mase, no nisu bila dostupna dnevna mjerenja TM pa se koristio prosjek TM tijekom liječenja. Zatim, ispitivana populacija dobno i socioekonomski vrlo je heterogena te nije rađena stratifikacija po ovim skupinama. Na kraju, studija je rađena u jednome centru na slično liječenim bolesnicima što dovodi do relativne homogenosti u enteralnom unosu i ishodima liječenja. Sve navedeno ukazuje na potrebu provedbe daljnjih ispitivanja u budućnosti.

## 7. ZAKLJUČCI

Endoskopsko liječenje dobro je utvrđen, siguran i efikasan pristup liječenju lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa. Koristi se za terapiju kroničnih peripankreatičnih kolekcija, dakle, pankreatičnih pseudocista i, primarno, kasnih ozidanih nekroza. Dvije najznačajnije metode endoskopskog liječenja su endoskopska transluminalna drenaža i endoskopska transluminalna nekrozektomija. ETD se koristi prva u općeprihvaćenom i naširoko preporučenom „step-up“ pristupu, a slijedi ju ETN u slučaju neuspjeha. Pri izboru stentova, još nema konsenzusa oko superiornosti LAMS-ova naspram plastičnih stentova, no oni su zasigurno siguran i efikasan izbor u ovoj indikaciji.

Naša studija potvrdila je izvrsnu efikasnost i dobar sigurnosni profil endoskopskih metoda uz implantaciju LAMS-a u liječenju kroničnih peripankreatičnih kolekcija uz izrazito nizak stupanj komplikacija. Također, pokazala je da se sarkopenija uistinu javlja kod bolesnika s opsežnim i dugotrajnim upalnim procesom gušterače, ali i da je, uz adekvatnu nutritivnu intervenciju i liječenje osnovne bolesti, moguće izbjeći njen dodatni razvoj (ili uopće nastanak) kod ovih pacijenata. Posebno mjesto u navedenoj nutritivnoj intervenciji zauzima proteinski unos. Završno, studija nije pronašla niti jedan dodatni faktor koji neupitno utječe na razvoj sarkopenije, uključujući i mikrobiološke i laboratorijske parametre, što ponovno ističe adekvatno liječenje i dobru nutritivnu intervenciju kao ključne stavke u sprječavanju sarkopenije.

## 8. ZAHVALE

Iskreno zahvaljujem izv.prof.prim.dr.sc. Tajani Pavić na strpljenju, potpori i savjetima u izradi ovog diplomskog rada te dr. Stipi Pelajiću na svoj pruženoj pomoći.

Najveće zahvale želim prenijeti svojim roditeljima, sestrama i cijeloj svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci kroz cijelo moje obrazovanje, na svim savjetima, ohrabrenjima, motivaciji i ljubavi koju su mi pružili. Također veliko hvala mojoj djevojci te mojim prijateljima i kolegama koji su mi bili oslonac i podrška u svemu te koji su mi svojim društvom umnogome uljepšali period studiranja. Bez svih njih ovo ne bi bilo moguće.

## 9. LITERATURA

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, i sur. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* [internet]. 2013 Jan 1 [pristupljeno 17. 1. 2024.];62(1):102–11. Dostupno na: <http://gut.bmj.com/content/62/1/102>
2. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB*. 2019 Mar 1;21(3):259–67.
3. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q, Submissions O, i sur. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* [internet]. 2009 [pristupljeno 4. 1. 2024.];15(12):1427–30. Dostupno na: [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)url:<http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1427.asp>DOI:<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1427>
4. Zorniak M, Sirtl S, Mayerle J, Beyer G. What Do We Currently Know about the Pathophysiology of Alcoholic Pancreatitis: A Brief Review. *Visc Med* [internet]. 2020 Jun 1 [pristupljeno 26. 5. 2024.];36(3):182. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC7383280/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3383280/)
5. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, i sur. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jan 1;162(1):122–34.
6. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, i sur. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep 1;1(1):45–55.
7. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* [internet]. 2013 [pristupljeno 4. 1. 2024.];2013:956149. Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2013/956149>
8. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Off J Am Coll Gastroenterol* |

- ACG [internet]. 2013 [pristupljeno 4. 1. 2024.];108(9):1400-15. Dostupno na: [https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/09000/american\\_college\\_of\\_gastroenterology\\_guideline\\_6.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/09000/american_college_of_gastroenterology_guideline_6.aspx)
9. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, i sur. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1251–76.
  10. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, i sur. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016 Apr;59(2):128–40.
  11. Kiriya S, Gabata T, Takada T, Hirata K, Yoshida M, Mayumi T, i sur. New diagnostic criteria of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [internet]. 2010 [pristupljeno 17. 1. 2024.];17(1):24–36. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0214-3>
  12. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, i sur. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg*. 2019;14:27.
  13. Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, Archibugi L, Hegyi P, Papachristou GI, i sur. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment. *United Eur Gastroenterol J*. 2023 Nov 1;11(9):825–36.
  14. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013 Jul 1;13(4):e1–15.
  15. Aziz M, Ahmed Z, Weissman S, Ghazaleh S, Beran A, Kamal F, i sur. Lactated Ringer's vs normal saline for acute pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2021 Oct 1;21(7):1217–23.
  16. Cai W, Liu F, Wen Y, Han C, Prasad M, Xia Q, i sur. Pain Management in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Front Med* [internet]. 2021 Dec 17 [pristupljeno 9. 6. 2024.];8:782151. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC8718672/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3418672/)
  17. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, i sur. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018 Mar 1;154(4):1096–101.

18. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, i sur. Meta-analysis: Total Parenteral Nutrition Versus Total Enteral Nutrition in Predicted Severe Acute Pancreatitis. *Intern Med*. 2012;51(6):523–30.
19. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V, Bhardwaj P, Mani K, i sur. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: A noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* [internet]. 2012 Jan [pristupljeno 25. 1. 2024.];41(1):153–9. Dostupno na:  
[https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2012/01000/evaluation\\_of\\_early\\_enteral\\_feeding\\_through.21.aspx](https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2012/01000/evaluation_of_early_enteral_feeding_through.21.aspx)
20. Yao Q, Liu P, Peng S, Xu X, Wu Y. Effects of immediate or early oral feeding on acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2022 Mar 1;22(2):175–84.
21. Jiang K, Huang W, Yang X-N, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan;18(3):279–84.
22. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, i sur. Timing of Cholecystectomy After Mild Biliary Pancreatitis: A Systematic Review. *Ann Surg* [internet]. 2012 [pristupljeno 31. 5. 2024.];255(5):860–6. Dostupno na:  
[https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2012/05000/timing\\_of\\_cholecystectomy\\_after\\_mild\\_biliary.9.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2012/05000/timing_of_cholecystectomy_after_mild_biliary.9.aspx)
23. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2014 Oct 1 [pristupljeno 31. 1. 2024.];12(10):1635-1644.e5. Dostupno na:  
<http://www.cghjournal.org/article/S1542356514001839/fulltext>.
24. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008–23.
25. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology* [internet]. 2019 May 1 [pristupljeno 17. 4. 2024.];156(7):1994-2007.e3. Dostupno na:  
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.269>

26. Arvanitakis M, Dumonceau J-M, Albert J, Badaoui A, Bali MA, Barthet M, i sur. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy*. 2018 May;50(5):524–46.
27. Van Brunschot S, Hollemans RA, Bakker OJ, Besselink MG, Baron TH, Beger HG, i sur. Minimally invasive and endoscopic versus open necrosectomy for necrotising pancreatitis: a pooled analysis of individual data for 1980 patients. *Gut* [internet]. 2018 Apr 1 [pristupljeno 26. 4. 2024.];67(4):697–706. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/67/4/697>
28. Hollemans RA, Bakker OJ, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bruno MJ, i sur. Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 Mar 1;156(4):1016–26.
29. Bansal A, Gupta P, Singh AK, Shah J, Samanta J, Mandavdhare HS, i sur. Drainage of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis: A comprehensive overview. *World J Clin cases*. 2022 Jul;10(20):6769–83.
30. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, i sur. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England). 2018 Jan;391(10115):51–8.
31. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, Sutton B, Hasan MK, Navaneethan U, i sur. An Endoscopic Transluminal Approach, Compared With Minimally Invasive Surgery, Reduces Complications and Costs for Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):1027-1040.e3.
32. Onnekink AM, Boxhoorn L, Timmerhuis HC, Bac ST, Besselink MG, Boermeester MA, i sur. Endoscopic Versus Surgical Step-Up Approach for Infected Necrotizing Pancreatitis (ExTENSION): Long-term Follow-up of a Randomized Trial. *Gastroenterology* [internet]. 2022 Sep 1 [pristupljeno 2. 5. 2024.];163(3):712-722.e14. Dostupno na: <http://www.gastrojournal.org/article/S0016508522005042/fulltext>
33. Pavić T, Kralj D, Hrabar D. Lumen-apposing metal stents for pancreatic fluid collection drainage: a review of current outcomes. *BioMed Surg*. 2017 Jan 1;1(2):88–93.
34. Parihar V, Ridgway PF, Conlon KC, Huggett M, Ryan BM. The role of



- endoscopic intervention in the management of inflammatory pancreatic fluid collections. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2017 [pristupljeno 8. 5. 2024.];29(4):371–9. Dostupno na: [https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2017/04000/the\\_role\\_of\\_endoscopic\\_intervention\\_in\\_the.1.aspx](https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2017/04000/the_role_of_endoscopic_intervention_in_the.1.aspx)
35. Vedantam S, Shah R, Bhalla S, Kumar S, Amin S. No difference in outcomes with 15 mm vs. 20 mm lumen-apposing metal stents for endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy for gastric outlet obstruction: a meta-analysis. *Clin Endosc* [internet]. 2023 May 1 [pristupljeno 12. 5. 2024.];56(3):298. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC10244142/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41244142/)
36. Hammad T, Khan MA, Alastal Y, Lee W, Nawras A, Ismail MK, i sur. Efficacy and Safety of Lumen-Apposing Metal Stents in Management of Pancreatic Fluid Collections: Are They Better Than Plastic Stents? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [internet]. 2018 Feb 1 [pristupljeno 9. 5. 2024.];63(2):289–301. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-017-4851-0>
37. Bang JY, Navaneethan U, Hasan MK, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Non-superiority of lumen-apposing metal stents over plastic stents for drainage of walled-off necrosis in a randomised trial. *Gut* [internet]. 2019 Jul 1 [pristupljeno 10. 5. 2024.];68(7):1200–9. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/68/7/1200>
38. Bang JY, Hasan M, Navaneethan U, Hawes R, Varadarajulu S. Lumen-apposing metal stents (LAMS) for pancreatic fluid collection (PFC) drainage: may not be business as usual. *Gut* [internet]. 2017 Dec 1 [pristupljeno 10. 5. 2024.];66(12):2054–6. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/66/12/2054>
39. Park CH, Park SW, Nam E, Jung JH, Jo JH. Comparative efficacy of stents in endoscopic ultrasonography-guided peripancreatic fluid collection drainage: A systematic review and network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2020 Jun 1 [pristupljeno 10. 5. 2024.];35(6):941–52. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.14960>
40. Lyu Y, Li T, Wang B, Cheng Y, Chen L, Zhao S. Comparison between Lumen-Apposing Metal Stents and Plastic Stents in Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collection: A Meta-analysis and Systematic Review. *Pancreas* [internet]. 2021 Apr 1 [pristupljeno 10. 5. 2024.];50(4):571–

8. Dostupno na:  
[https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2021/04000/comparison\\_between\\_lumen\\_apposing\\_metal\\_stents\\_and.14.aspx](https://journals.lww.com/pancreasjournal/fulltext/2021/04000/comparison_between_lumen_apposing_metal_stents_and.14.aspx)
41. Guzmán-Calderón E, Chacaltana A, Díaz R, Li B, Martínez-Moreno B, Aparicio JR. Head-to-head comparison between endoscopic ultrasound guided lumen apposing metal stent and plastic stents for the treatment of pancreatic fluid collections: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [internet]. 2022 Feb 1 [pristupljeno 10. 5. 2024.];29(2):198–211. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jhbp.1008>
42. Khizar H, Yufei H, Yanhua W, Wangyang C, Ying B, Chenyu L, i sur. Safety and efficacy of lumen-apposing metal stents and double-pigtail plastic stents for endoscopic ultrasound-guided drainage of walled-off necrosis; a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* [internet]. 2023 Dec 31 [pristupljeno 10. 5. 2024.];55(1):578–91. Dostupno na:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07853890.2022.2164048>
43. Bang JY, Wilcox CM, Navaneethan U, Hawes RH, Varadarajulu S. Treatment of walled-off necrosis using lumen-apposing metal stents versus plastic stents: a systematic review and meta-analysis of data from randomized trials. *Endoscopy* [internet]. 2023 Mar 4 [pristupljeno 10. 5. 2024.];56(3):184–95. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-2169-0362>
44. Chandrasekhara V, Barthet M, Devière J, Bazerbachi F, Lakhtakia S, Easler JJ, i sur. Safety and efficacy of lumen-apposing metal stents versus plastic stents to treat walled-off pancreatic necrosis: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* [internet]. 2020 Nov [pristupljeno 10. 5. 2024.];08(11):E1639–53. Dostupno na: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-1243-0092>
45. Tan S, Zhong C, Ren Y, Luo X, Xu J, Peng Y, i sur. Are Lumen-Apposing Metal Stents More Effective Than Plastic Stents for the Management of Pancreatic Fluid Collections: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* [internet]. 2020 [pristupljeno 10. 5. 2024.];2020: 4952721. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7189322/>
46. Boxhoorn L, Verdonk RC, Besselink MG, Boermeester M, Bollen TL, Bouwense SAW, i sur. Comparison of lumen-apposing metal stents versus

- double-pigtail plastic stents for infected necrotising pancreatitis. *Gut* [internet]. 2023 Jan 1 [pristupljeno 12. 5. 2024.];72(1):66–72. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/72/1/66>
47. Karstensen JG, Novovic S, Hansen EF, Jensen AB, Jorgensen HL, Lauritsen ML, i sur. EUS-guided drainage of large walled-off pancreatic necroses using plastic versus lumen-apposing metal stents: a single-centre randomised controlled trial. *Gut* [internet]. 2023 Jun 1 [pristupljeno 12. 5. 2024.];72(6):1167–73. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/72/6/1167>
  48. Pinto S, Bellizzi S, Badas R, Canfora ML, Loddo E, Spada S, i sur. Direct Endoscopic Necrosectomy: Timing and Technique. *Med* [internet]. 2021 Nov 28 [pristupljeno 13. 5. 2024.];57(12):1305. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/12/1305/htm>
  49. Seifert H, Biermer M, Schmitt W, Jürgensen C, Will U, Gerlach R, i sur. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study). *Gut* [internet]. 2009 Sep 1 [pristupljeno 13. 5. 2024.];58(9):1260–6. Dostupno na: <https://gut.bmj.com/content/58/9/1260>
  50. Bang JY, Lakhtakia S, Thakkar S, Buxbaum JL, Waxman I, Sutton B, i sur. Upfront endoscopic necrosectomy or step-up endoscopic approach for infected necrotising pancreatitis (DESTIN): a single-blinded, multicentre, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2024 Jan 1 [pristupljeno 13. 5. 2024.];9(1):22–33. Dostupno na: <http://www.thelancet.com/article/S246812532300331X/fulltext>
  51. Rivelsrud M, Paur I, Sygnetveit K, Nilsen RM, Tangvik RJ. Nutritional treatment is associated with longer survival in patients with pancreatic disease and concomitant risk of malnutrition. *Clin Nutr* [internet]. 2021 Apr 1 [pristupljeno 3. 6. 2024.];40(4):2128–37. Dostupno na: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561420305094/fulltext>
  52. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, i sur. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* [internet]. 2019 Jan 1 [pristupljeno 3. 6. 2024.];48(1):16. Dostupno na: </pmc/articles/PMC6322506/>
  53. Rodge GA, Goenka U, Jajodia S, Agarwal R, Afzalpurkar S, Roy A, i sur. Psoas Muscle Index: A Simple and Reliable Method of Sarcopenia

- Assessment on Computed Tomography Scan in Chronic Liver Disease and its Impact on Mortality. *J Clin Exp Hepatol* [internet]. 2023 Mar 1 [pristupljeno 3. 6. 2024.];13(2):196. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC10025677/](#)
54. Pigneur F, Di Palma M, Raynard B, Guibal A, Cohen F, Daidj N, i sur. Psoas muscle index is not representative of skeletal muscle index for evaluating cancer sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [internet]. 2023 Aug 1 [pristupljeno 3. 6. 2024.];14(4):1613. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC10401530/](#)
55. Sepúlveda-Loyola W, Osadnik C, Phu S, Morita AA, Duque G, Probst VS. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [internet]. 2020 Oct 1 [pristupljeno 11. 6. 2024.];11(5):1164. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC7567149/](#)
56. Chen R, Xu J, Wang Y, Jiang B, Xu X, Lan Y, i sur. Prevalence of sarcopenia and its association with clinical outcomes in heart failure: An updated meta-analysis and systematic review. *Clin Cardiol* [internet]. 2023 Mar 1 [pristupljeno 11. 6. 2024.];46(3):260. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC10018088/](#)
57. Tandon P, Montano-Loza AJ, Lai JC, Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [internet]. 2021 Jul 1 [pristupljeno 11. 6. 2024.];75:S147–62. Dostupno na: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827821000374/fulltext> /
58. Bundred J, Thakkar RG, Pandanaboyana S. Systematic review of sarcopenia in chronic pancreatitis: prevalence, impact on surgical outcomes, and survival. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [internet]. 2022 [pristupljeno 11. 6. 2024.];16(7):665–72. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35712996/>
59. Fu H, Li P, Xing Q, Jiang H, Sui H. Cutoff Value of Psoas Muscle Area as Reduced Muscle Mass and Its Association with Acute Pancreatitis in China. *Int J Gen Med* [internet]. 2023 [pristupljeno 17. 6. 2024.];16:2733. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC10319281/](#)
60. Chaigneau T, Morello R, Vannier E, Musikas M, Piquet MA, Dupont B. Impact of sarcopenic obesity on predicting the severity of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* [internet]. 2023 Jul 1 [pristupljeno 17. 6. 2024.];55(7):926–32. Dostupno na: <http://www.dldjournalonline.com/article/S1590865823002177/fulltext>

61. Akturk Y, Ozbal Gunes S, Hekimoglu B. The Effects of the Fat Distribution of Body, Skeletal Muscle Mass and Muscle Quality on Acute Pancreatitis Severity: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Comput Assist Tomogr* [internet]. 2021 Jul 1 [pristupljeno 17. 6. 2024.];45(4):500–6. Dostupno na: [https://journals.lww.com/jcat/fulltext/2021/07000/the\\_effects\\_of\\_the\\_fat\\_distribution\\_of\\_body,.2.aspx](https://journals.lww.com/jcat/fulltext/2021/07000/the_effects_of_the_fat_distribution_of_body,.2.aspx)
62. Farquhar R, Matthews S, Baxter N, Rayers G, Ratnayake CBB, Robertson FP, i sur. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity on Body Composition Analysis is a Significant Predictor of Mortality in Severe Acute Pancreatitis: A Longitudinal Observational Study. *World J Surg* [internet]. 2023 Nov 1 [pristupljeno 17. 6. 2024.];47(11):2825. Dostupno na: </pmc/articles/PMC10545625/>
63. Yee EJ, Maatman TK, Sood AJ, Gunderman L, Zyromski NJ. Dynamic frailty: Objective physiological assessment to guide management in necrotizing pancreatitis. *Surg (United States)* [internet]. 2021 May 1 [pristupljeno 17. 6. 2024.];169(5):1078–85. Dostupno na: <http://www.surgjournal.com/article/S0039606020307236/fulltext>
64. Naver AV, Grandt JJV, Rysgaard S, Schmidt PN, Nøjgaard C, Møller S, i sur. Energy expenditure and loss of muscle and fat mass in patients with walled-off pancreatic necrosis: A prospective study. *Nutrition*. 2020 Jan 1;69:110574.
65. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, i sur. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2020 Mar 1;39(3):612–31.
66. Pavic T, Kralj D, Lerotic I. Hole in the wall - more comments to “ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis.” *Clin Nutr* [internet]. 2021 Jan 1 [pristupljeno 11. 6. 2024.];40(1):337. Dostupno na: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561420306178/fulltext>
67. Nakai Y, Hamada T, Saito T, Shiomi H, Maruta A, Iwashita T, i sur. Time to think prime times for treatment of necrotizing pancreatitis: Pendulum conundrum. *Dig Endosc* [internet]. 2023 Sep 1 [pristupljeno 11. 6. 2024.];35(6):700–10. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/den.14598>
68. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Support in Patients with Severe Acute Pancreatitis-Current Standards. *Nutrients* [internet]. 2021 [pristupljeno 3. 6. 2024.];13(5):1498. Dostupno na: </pmc/articles/PMC8145288/>

69. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [internet]. 2020 Apr 1 [pristupljeno 4. 6. 2024.];11(2):366. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC7113510/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113510/)
70. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, i sur.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019 Apr 1;109(4):1119–32.
71. Singh RR, Mitchell W, David Y, Cheesman A, Dixon RE, Nagula S, i sur. Pancreatic Fungal Infection in Patients with Necrotizing Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* [internet]. 2021 Mar 1 [pristupljeno 3. 6. 2024.];55(3):218–26. Dostupno na: [https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2021/03000/pancreatic\\_fungal\\_infection\\_in\\_patients\\_with.6.aspx](https://journals.lww.com/jcge/fulltext/2021/03000/pancreatic_fungal_infection_in_patients_with.6.aspx)
72. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2020 Dec 1;64:101185.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23.11.1999. u Slavonskome Brodu u kojem sam odrastao i završio osnovnoškolsko obrazovanje. Nakon osnovne škole pohađao sam Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti u Slavonskome Brodu 2014.-2018. godine i završio ju s odličnim uspjehom. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam u brojnim natjecanjima u znanju, osvojivši osam prvih mjesta na županijskim natjecanjima iz geografije te, shodno tome, izborivši nastupe na osam državnih natjecanja, na kojima sam osvojio dva treća i jedno drugo mjesto. 2017. i 2018. godine sudjelovao sam na međunarodnim olimpijadama iz geografije u Beogradu i Quebec Cityu, osvojivši jednu srebrnu i jednu brončanu medalju. Godine 2018. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao prvi na upisnoj rang listi. Dobitnik sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2018./2019. kao najbolji student prve godine studija medicine. Aktivni sam član Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju, a u akademskoj godini 2023./2024. član sam vodstva navedene sekcije. Bio sam član organizacijskog odbora simpozija „Abeceda hepatitisa“ održanog u svibnju 2023. te GušteRAK održanog u svibnju 2024. godine. Kao aktivni član Sekcije dobitnik sam Posebne dekanove nagrade za izniman doprinos ugledu Medicinskog fakulteta za akademsku godinu 2022./2023. Tijekom studija sudjelovao sam na nekoliko studentskih kongresa na kojima sam izlagao poster prezentacije. U kolovozu 2023. godine proveo sam mjesec dana na kliničkoj studentskoj razmjeni u bolnici Hospital Universitario Gafree e Guinle u Rio de Janeiru. Govorim engleski jezik te posjedujem osnovno znanje njemačkog i španjolskog jezika. Rekreativno se volim baviti sportom te sam posebno velik zaljubljenik u putovanja.