

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

др Бошко Милев

**УТИЦАЈ ИНТРААБДОМИНАЛНОГ ПРИТИСКА
НА СТЕПЕН НЕКРОЗЕ ПАНКРЕАСА КОД
БОЛЕСНИКА СА ТЕШКОМ ФОРМОМ
АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА**

Докторска дисертација

Ментор: Проф. др Дарко Мирковић

Крагујевац, 2015.

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	5
1.1. АНАТОМИЈА ПАНКРЕАСА	8
1.2. ИСТОРИЈАТ	14
1.3. АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС	17
1.3.1. ДЕФИНИЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	17
1.3.2. ЕТИОЛОГИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	18
1.3.3. КЛИНИЧКА СЛИКА	21
1.3.4. ДЕФИНИЦИЈА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ОРГАНА (ПЕРЗИСТЕНТНА ИЛИ ТРАНЗИТОРНА).....	22
1.3.5. ФАЗЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	23
1.3.6. ПАНКРЕАСНО И ПЕРИПАНКРЕАСНО НАКУПЉАЊЕ ТЕЧНОСТИ.....	24
1.3.6. 1 АКУТНО ПЕРИПАНКРЕАСНО НАКУПЉАЊЕ ТЕЧНОСТИ.....	24
1.3.7. ПАНКРЕАСНА ПСЕУДОЦИСТА.....	25
1.3.7. 1 АКУТНЕ НЕКРОТИЧНЕ НАКУПИНЕ	26
1.3.8 ДИЈАГНОЗА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА.....	28
1.3.8.1 ТЕСТОВИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ БОЛЕСТИ ПАНКРЕАСА	31
1.3.8.2 МОРФОЛОШКА ИСПИТИВАЊА ПАНКРЕАСА.....	33
1.3.8.3 ТЕСТОВИ ЗА ПРОЦЕНУ ЕГЗОКРИНЕ ФУНКЦИЈЕ	36
1.3.8.4 ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА.....	43
1.3.9 ТОК БОЛЕСТИ И КОМПЛИКАЦИЈЕ	43
1.3.10 ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	45
1.4 ИНТРААБДОМИНАЛНИ ПРИТИСАК	50
1.4.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА.....	51
1.4.2 ЕТИОЛОГИЈА ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА.....	52
1.4.3 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА.....	53
1.4.4 СИСТЕМСКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ ПОВЕЋАНОГ ИНТРААБДОМИНАЛНОГ ПРИТИСКА.....	54
1.4.4.1 РЕСПИРАТОРНА ДИСФУНКЦИЈА	55
1.4.4.2 КАРДИОВАСКУЛАРНА ДИСФУНКЦИЈА.....	55
1.4.4.3 БУБРЕЖНА ДИСФУНКЦИЈА.....	56

1.4.4.4 ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА И ХЕПАТИЧНА ДИСФУНКЦИЈА	57
1.4.4.5 ДИСФУНКЦИЈА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА	57
1.4.4.6 ДИСФУНКЦИЈА ТРБУШНОГ ЗИДА.....	58
1.4.5 ДИЈАГНОЗА ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА.....	58
1.4.6 ЛЕЧЕЊЕ ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА.....	60
2. ХИПОТЕЗЕ	64
3. ЦИЉЕВИ РАДА.....	65
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	66
4.1 ДИЗАЈН СТУДИЈЕ	66
4.2 ПОПУЛАЦИЈА.....	66
4.3 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	67
4.4 ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА.....	68
4.5 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	71
5. РЕЗУЛТАТИ	72
6. ДИСКУСИЈА.....	100
7. ЗАКЉУЧАК.....	106
8. ЛИТЕРАТУРА.....	108

LIST OF ABBREVIATIONS USED

AP – Acute Pancreatitis.

APACHE - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

AST – Aspartate Transaminase

BISAP - Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis.

BUN - Blood urea nitrogen

CRP - C Reactive Protein

CT – Computed Tomography

CTSI - Computed Tomography Severity Index.

EPIC - Extra Pancreatic Inflammation on CT

ERCP - Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

IL - Interleukin

ITU - Intensive Treatment Unit

LDH – Lactate Dehydrogenase

MCTSI - Modified Computed Tomography Severity Index.

MDCT - Multi Detector Computed Tomography.

MRCP – Magnetic Resonance Cholangiopancreatography

MRI - Magnetic Resonance Imaging

SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome

MODS- Multiple Organ Dysfunction Syndrome

MOF - Multiple Organ Failure

1. УВОД

Акутни панкреатитис (АП) је полиморфно обољење панкреаса које се у интензитету креће од лаког едематозног облика до тешког некротичног панкреатитиса који се одликује развојем некрозе, ендogene интоксикације са оштећењем виталних органа (јетре, бубрега, плућа, срца и др.), а често је и разлог смрти болесника (1,2). Оба облика се одликују појавом бола, вредностима амилаза у серуму и урину које су два до три пута веће од нормалних и ултразвучним налазом (УЗ) или мултислајсном компјутеризованом томографијском (MSCT) потврдом уколико постоји дијагностичка дилема.

Идеалан прогностички метод би омогућио брзо препознавање разлика између болесника са благом и оних са тешком формом АП, тако да болесници који би могли потенцијално да развију компликације, буду праћени и лечени интензивније. Квантификација тежине акутног панкреатитиса у што ранијој фази болести је и даље предмет стручних расправа.

Мало је метода које директно мере тј. квантификују оштећење панкреаса и тиме процењују степен АП, али и оне дају адекватне резултате тек након 96 часова од почетка болести. Процена тежине у почетку болести, у првих 48 часова, битно детерминише терапијске методе и значајно мења морбидитет и морталитет болесника.

Мерењем интраабдоминалног притиска, коришћењем модификованог компјутеризованог томографског (СТ) индекса (Мортелових критеријума), може се предвидети настанак тешког облика акутног панкреатитиса и проценити степен некрозе панкреаса, а тиме допринети што ранијој примени интензивних мера реанимације, од конзервативних до хируршких у виду декомпресије, било хируршке или перкутане.

Повишен интраабдоминални притисак (ИАП) или интраабдоминална хипертензија (ИАХ) је дефинисала Светска Асоцијација за абдоминални компартмент синдром (WSACS) као продужену или понављану патолошку елевацију ИАП изнад 12 mmHg. Абдоминални компартмент синдром (AKS) је дефинисан као продужена елевација ИАП-а изнад 20 mmHg у комбинацији са новонасталом развијеном органском дисфункцијом (2,3). Нормалне вредности ИАП-а крећу се око

6,5 mmHg и варирају током респираторног циклуса, а расту са повећањем индекса телесне масе. ИАХ је на основу вредности ИАП подељена на четири степена:

1. степен I: ИАП 12–15 mmHg
2. степен II: ИАП 16–20 mmHg
3. степен III: ИАП 21–25 mmHg
4. степен IV: ИАП > 25 mmHg.

Интраабдоминални притисак се мери индиректном трансвезикалном методом, преко уринарног катетера који је пласиран у мокраћну бешику (4,5). Повишен притисак у трбушној дупљи код панкреатитиса може довести до оштећења функције плућа, срца, бубрега и јетре (6).

Абдоминални компартмент синдром (ACS) је присутан код свих болесника ако је интраабдоминални притисак виши од 20 mmHg, али и притисак од 10-15 mmHg је сигнификантан за настанак органских дисфункција (олигурија, повишен плућни притисак, хипоксија, смањење минутног волумена срца, хипотензија или ацидоза). Он подразумева, поред ИАП-а изнад 12 mmHg, присуство једног или више следећих знакова клиничке манифестације: олигурија, повишен плућни притисак, хипоксија, смањење срчаног аутпут-а, хипотензија или ацидоза (4). Јавља се у око 79,3 % случајева оболелих од АП-а, а удружен је са високим морбидитетом и морталитетом. Идентификација и брижљиво праћење болесника са ризиком, укључујући и мерење ИАП-а треба да буде рутина, како би се избегле нежељене последице овог стања. Рана процена тежине и континуирано праћење болесника са акутним панкреатитисом (АП) основни су предуслови за адекватно лечење. Абдоминална декомпресија је једини начин за третирање ACS, те је преко потребно одредити право време када јој треба приступити (5,7).

Интраабдоминална хипертензија (ИАХ) и абдоминални компартмент синдром (ACS) често су описивани код болесника са абдоминалном траумом, запаљенским процесима у абдомену (панкреатитиси) или после ургентних хируршких процедура у абдомену (1). Потребно је да се докаже значај и примена вредности ИАП-а у прогностичким и терапијским водичима, а нарочито у лечењу акутног панкреатитиса (АП), где има значајну клиничку примену. Морбидитет и морталитет код ACS приписују се његовим ефектима на органске системе. Због овога, ACS има висок морталитет и поред третмана. Основни принципи лечења ACS су превенција, рано

препознавање и правовремено реаговање адекватним процедурама, како конзервативним, тако агресивним, у смислу декомпресивне лапаротомије (7,8).

Модификован СТ индекс, или Мортелов скор (МСТИ), разликује само присутност или одсутност акутне течне колекције, па самим тим не захтева сабирање тих колекција (табела 1). Затим, на модификованом индексу, присуство панкреасне некрозе се приказује као "без некрозе", "минимална некрозе" до 30 %, или "значајна некроза" преко 30%, чиме се елиминише непотребна категоризација између болесника који имају 30-50% некрозу и болесника који имају више од 50% некрозе панкреаса (9,10,11,12). Осим тога, болесници који имају и присуство екстрапанкреатичног налаза, као што су плеурални излив, асцитес, екстрапанкреатичне паренхиматозне абнормалности, васкуларне или компликације гастроинтестиналног тракта, укључени су у анализу.

Табела 1

Модификовани СТ (МСТИ) прогностички индикатори MORTELE

Панкреасна инфламација

-Неизмењен панкреас	0
-Повећано оштећење панкреаса са перипанкреатичном инфламацијом	2
-Панкреатичне или перипанкреатичне течне колекције или перипанкреатична масна некроза	4

Панкреасна некроза

- нема некрозе	0
- < 30%	2
- ≥ 30%	4

Екстрапанкреатичне компликације

(једна или више- плеурални излив, васкуларне компликације, паренхимске компликације или ГИТ компликације)	2
---	---

лаки облик 0-2 бодова, средње тешки 4-6, тешки облик 8-10

Резултат добијен са модификованим индексом показао је јачу корелацију за све параметре него резултат добијен до сада примењиваним индексом, а користи се и за тачно предвиђање дужине лечења у болници када се упоређују болесници са умереним и они са тешком формом панкреатитиса и развојем оштећења органа. Модификовани СТ индекс тежине и екстрапанкреатичне компликације се користе за тачније предвиђање исхода (13,14,15).

1.1. АНАТОМИЈА ПАНКРЕАСА

Панкреас је жлезда са ендокрином и егзокрином функцијом. Егзокрино панкреас лучи ензиме варења као што су ензими за разлагање масти (липазе), протеина (протеазе, пептидазе) и угљених хидрата (амилазе). Ендокрино лучи хормоне (инсулин, глукагон, соматостатин). Налази се у луку дуоденума и изводни канали панкреаса се спајају са жучним изводним каналима и заједно изливају у дуоденум. Ензими варења се луче у неактивном облику, а у дуоденуму долази до њихове активације.

Панкреас је жлезда меснате, зрнасте конзистенције, ружичасте боје, приљубљен уз задњи трбушни зид у виду широке, попречне траке. Његов десни крај је шири и назива се глава панкреаса (*caput pancreatis*); средњи, нешто ужи део, представља тело панкреаса (*corpus pancreatis*), док је леви крај сужен и назива се реп панкреаса (*cauda pancreatis*). На граници између главе и тела панкреаса налази се лако сужени део ове жлезде, који се назива врат панкреаса (*collum pancreatis*). Од доњег дела главе панкреаса полази продужетак, који је управљен наниже и у лево, а назива се кукасти наставка (*processus uncinatus*). Између горње ивице овог наставка и доње ивице врата панкреаса налази се урез панкреаса (*incisura pancreatis*). Тело панкреаса има облик тростране призме, а његове три стране су предњо-горња (*facies anterosuperior*), предњодоња (*facies anteroinferior*) и задња (*facies posterior*).

Ивице панкреаса су горња, предња и доња. Горња ивица (*margo superior*) налази се на споју предњогорње и задње стране главе, тела и репа панкреаса. У пределу врата панкреаса се налази опорњачко испупчења (*tuber omentale*) а на споју тела и репа плитак урез, којим пролази слезинска артерија (*a. splenica*). Предња ивица (*margo anterior*) налази се на споју предњогорње и предњодоње стране тела и репа панкреаса. Доња ивица (*margo inferior*) налази се на споју предње доње и задње стране тела и репа панкреаса. Поред три описане ивице тела панкреаса, постоји ободна ивица главе панкреаса, која се наставља ободном ивицом кукастог наставка. Панкреас је тежак 70-80 g. Његова дужина износи 15 cm, висина главе 6 cm, висина тела 4 cm, а дебљина око 2 cm. Панкреас лежи дубоко у надмезоколичном спрату трбушне дупље, приљубљен уз први и

други слабински пршљен. Једино његов кукасти наставка (*processus uncinatus*) припада подмезоколичном спрату трбушне дупље.

Панкреас је смештен у конкавитету вијуге дванаестопалачног црева. На горњој ивици главе панкреаса лежи горњи део (*pars superior*) дуоденума; уз десну ивицу главе панкреаса приљубљен је нисходни део (*pars descendens*) дуоденума. Дуж доње ивице кукастог наставка пружа се доњи део (*pars inferior*) дуоденума. Предња страна панкреаса одговара задњој страни желуца, од којег је одвојена шупљином бурзе оменталис. Преко своје задње стране панкреас је у односу са бројним органима и судовно-нервним елементима, због чега су обољења панкреаса праћена бројним симптомима од стране суседних органа (тумори панкреаса, притиском на *v. cavi inferior* могу да доведу до њене опструкције, а притиском на *choledochus* могу да доведу до билијарне стазе), као што и обољења суседних органа могу да поремете функцију панкреаса (чир желуса-*ulcus ventriculi* и чир дуоденума-*ulcus duodeni* могу да пенетрирају у панкреас). Иза главе панкреаса пролази завршни део *ductus choledochus* као и ганглиони *plexus coeliacus*, чиме се објашњавају веома јаки болови, који прате обољење панкреаса. Иза тела панкреаса лежи почетни део цревног лимфног стабла, окружен бројним лимфним жлездама. Испред и иза панкреаса пролазе бројни артеријски и венски судови. *A. et v. mesenterica superior* пролазе кроз урез панкреаса (*incisura pancreatis*) а затим се пружају испред његовог кукастог наставка (*processus uncinatus*). *A. splenica* се пружа дуж горње ивице тела панкреаса здесна улево, а затим се преко уреза на овој ивици пребације на предњу страну његовог репа. Иза главе панкреаса лежи ретропанкреатични венски четвороугао, чију десну ивицу гради *v. mesenterica superior*, леву- *v. mesenterica inferior*, горњу- *v. splenica*, а доњу- *v. renalis sinistra*. Прве од три набројане вене спајају се иза главе панкреаса, градећи *v. portae*. Најзад, испред и иза панкреаса леже предња и задња панкреатикодуоденална артеријска аркада. Пројекција панкреаса на предњи трбушни зид одговара горњој половини пупчаног предела (*regio umbilicalis*). На задњем трбушном зиду панкреас се пројектује у висини првог и другог слабинског пршљена (8).

Панкреас представља један од најмање покретних органа трбушне дупље. Он припада групи секундарно ретроперитонеалних органа, што значи да његову предњу страну облаже секундарно настали паријетални перитонеум, док му је задња страна фиксирана за задњи трбушни зид Толдовим фасцијама. Једини део панкреаса, који је потпуно обавијен перитонеумом је његов реп, који је са хилусом слезине спојен помоћу перитонеалне

дупликатуре, зване *lig. pancreaticosplenicum*. Кроз ову везу пролази завршни део стабла *a. splenica-e*.

Панкреас је изграђен од строме и паренхима. Строма панкреаса гради његову капсулу, од чије дубоке стране полазе интерлобуларне везивне преграде (*septa interlobularia*), које деле паренхим панкреаса на режњиће (*lobuli pancreatis*). Паренхим панкреаса је изграђен од егзокриног и ендокриног дела.

Егзокрини део панкреаса по својој гради подсећа на плјувачну жлезду. Изграђен је од мноштва режњића (*lobuli*), унутар којих се налазе жлездани ацинуси, који обављају секрецију панкреасног сока. Изводни канали панкреаса почињу од малих, интралобуларних каналића, који се међусобно спајају, градећи веће, интерлобуларне канале. Интерлобуларни канали се спајају међусобно у веће канале, који се уливају у главни и споредни изводни канал панкреаса. Главни изводни канал панкреаса назива се *Wirsungov* или панкреасни канал (*ductus pancreaticus*). Он настаје од интерлобуларних канала репа панкреаса, затим се пружа удесно, кроз средишњи део тела панкреаса и пошто дође до његовог врата, скреће наниже и удесно и продире у унутрашњи зид нисходног дела дуоденума. Ту се спаја са жучоводом (*ductus choledochus*), градећи са њим хепатопанкреатичну ампулу (*ampulla hepatopancreatica*), која се отвара на великој брадавици дуоденума (*papilla duodeni major*). Споредни изводни канал панкреаса назива се помоћни панкреасни канал (*ductus pancreaticus accessorius Santorini*). Мањег је калибра од главног панкреасног канала, а настаје од интерлобуларних канала доњег дела главе панкреаса. Одатле се пење у горњи део главе панкреаса, где скреће удесно и улива се у нисходни део дуоденума. Његово ушће одговара малој брадавици дуоденума (*papilla duodeni minor*).

Ендокрини део панкреаса граде Лангерхансова острвца, која су расута између жлезданих ацинуса егзокриног панкреаса. Ова острвца су округластог облика и нарочито су бројна у репу панкреаса. Њихова величина веома варира. Нека острвца су изграђена од само неколико ћелија, док су друга видљива голим оком.

Панкреас је веома богато васкуларизован, јер његов ендокрини део захтева обилан проток крви. *A. pancreaticoduodenalis superior anterior* анастомозира се са предњом граном *a. pancreaticoduodenalis inferior* дуж жлеба између предње стране нисходног дела дуоденума и предње стране главе панкреаса, градећи са њом предњу панкреатикодуоденалну артеријску аркаду. *A. pancreaticoduodenalis posterior*

анастомозира се са задњом граном *a. pancreaticoduodenalis inferior* дуж жлеба између задње стране нисходног дела дуоденума и главе панкреаса, градећи са њим задњу панкреатикодуоденалну артеријску аркаду. Од тих артеријских аркада полазе огранци који васкуларизују главу и врат панкреаса. Гране *a. splenike* васкуларизују тело и реп панкреаса. То су: *a. pancreatica dorsalis*, *a. prepancreatista*, *a. pancreatica magna*, *a. pancreatica inferior* и *a. caudae pancreatis*. Вене панкреаса су пратиље истоимених артерија и уливају се у слезинску вену (*v. splenica*) и у горњу цревну вену (*v. mesenterica superior*). Обе наведене вене представљају почетне гране *v. portae* (8).

Панкреас излучује 1500-3000 ml изоосмотске алкалне течности дневно, чији је рН већи од 8,0 и садржи око 20 ензима и зимогена (неактивни прекурсори ензима). Панкреасна секреција ствара ензиме који обављају највећи део варења у дигестивном систему и такав рН који омогућава најоптималнију функцију излучених ензима.

Егзокрина секреција панкреаса је под контролом хормонских и нервних механизма, при чему су хормонски механизми од примарног значаја. Кисели желудачни садржај је стимулус за ослобађање секретина, пептида са 27 аминокиселина. Најповољнији рН за ослобађање секретина из дуоденума и јејунума је 4,5. Секретин стимулише секрецију панкреасног сока у коме је доста воде и електролита.

Холецистокинин (ССК) се ослобађа из дуоденума и јејунума под утицајем масних киселина са дугим ланцима, неких есенцијалних аминокиселина (триптофан, фенилаланин, валин, метионин) и утицајем киселе желудачне секреције. ССК доводи до излучивања панкреасног сока богатог ензимима. Гастрин, који има идентичан терминални тетрапептид, као ССК је слаб стимулатор панкреасне ензимске секреције. Парасимпатички нервни систем (преко вагуса) обавља извесну контролу панкреасне секреције. Делимична контрола се спроводи ослобађањем гастрина, а и директно дејством ацетил-холина на ћелије ацинуса. Стимулација вагуса доводи до ослобађања вазоактивног интестиналног пептида (VIP), агонисте секретина. Жучне соли такође стимулишу секрецију панкреасног сока и обједињују функцију билијарног тракта, панкреаса и танког црева.

Досадашња истраживања су указала на постојање два функционална пута преко којих секретатоги могу да стимулишу егзокрину секрецију панкреаса на целуларном нивоу. Неке студије на изолованој ацинусној ћелији панкреаса говоре да секретин, VIP и токсин колере делују на рецептор на ацинусној ћелији који изазива пораст ћелијског

цикличног аденозин-монофосфата (циклични АМР). ССК, ацетил-холин и разни други пептиди реагују са другом врстом рецептора на ацинусну ћелију изазивајући повећано стварање фосфатидилинозитола и ослобађање мембранског калцијума, а то доводи до промена у електричним особинама површине панкреасне ацинусне ћелије, односно до пораста протока калцијума. Ако обе врсте секретатора делују истовремено долази до потенцирања секреције панкреасних ензима. Соматостатин делује као инхибитор панкреасне секреције. Такође се сматра да је азот-моноксид (NO) важан неуротрансмитер у регулацији.

У панкреасном соку су нађени: натријум, калијум, хлорид, калцијум, цинк, фосфат и сулфат, али је јон бикарбоната од примарног физиолошког значаја. У дуктусима се догађа размена јона бикарбоната и јона хлорида. Постоји добра корелација између максималне секреције бикарбоната, после стимулације секретином, и масе панкреасног ткива. Секреција бикарбоната од 120 до 300 mmol/l неутралише желудачну киселост и доводи до постизања оптималног рН, у коме делују ензими панкреаса.

Панкреас излучује амилолитичке, протеолитичке и липолитичке ензиме. Амилолитички ензим, какав је амилаза, хидролизује скроб до олигосахарида и дисахарида малтозе. Липолитички ензими су липаза, фосфолипаза и холестерол естераза. Жучне соли активирају фосфолипазу А и холестерол естеразу. Оне инхибишу липазу, али колипаза, други саставни део панкреасне ензимске секреције, спречава ту инхибицију, везивањем за липазу. Протеолитички ензими у панкреасном соку су: ендопептидазе (трипсин и химотрипсин који делују на унутрашње пептидне везе протеина и полипептида), егзопептидазе (карбоксипептидаза и аминоксипептидаза које делују на слободне карбоксилне и аминоксипептидне групе на терминалним крајевима пептида) и еластаза (делује на еластична влакна). Протеолитички ензими се излучују као неактивни прекурсори (зимогени). Ентерокиназа, ензим који се налази унутар слезнице дуоденума цепа лизин-изолеуцинску везу трипсиногена стварајући трипсин. Трипсин касније активира остале протеолитичке зимогене у каскадном низу. У панкреасном соку се такође налазе рибонуклеазе (деоксирибонуклеаза и рибонуклеаза). Дејство свих панкреасних ензима је оптимално у алкалној средини.

Аутодигестија панкреаса се спречава тиме што се панкреасни ензими излучују у форми прекурсора и синтезом инхибитора протеаза. Ови инхибитори протеаза нађени су

унутар ацинусних ћелија, у панкреасном соку и у алфа 1 и алфа 2 глобулинским фракцијама плазме.

Панкреасна ензимска секреција код људи контролисана је постојањем активних протеаза у дуоденуму по принципу негативног *feedback* механизма. Ради илустрације, интрадуоденална перфузија фенилаланином изазива брз пораст ССК у плазми и истовремено брз пораст секреције химотрипсина. Међутим, перфузија трипсином прекида оба одговора (9).

1.2 ИСТОРИЈАТ

Интересовање за проучавање морфолошких особина панкреаса и његове функције се јавља још у античко доба. Отац научне анатомије *Herophilus* из Калцедоније 300. године п.н.е. даје први опис овог органа, а именом панкреас (грчки: *pan*-све и *kreas*-месо) назвао га је лекар и анатом тога доба *Rufus* из Ефеса (1). У Падови, у научној „кухињи“ једног Фламанског анатома, *Andreasa Vesalius*-а, настали су врло значајни научни радови од којих је, свакако, најпознатији *De Humani Corporis Fabrica*, први прави и до тада најдеталнији и најтачнији анатомски атлас људског тела. Ова бриљантна књига заувек је променила свет медицине и поставила нове темеље на којима су генерације будућих анатома и лекара градиле један нови свет открића и сазнања о човеку. Стога се *Vesalius* са правом сматра оцем модерне анатомије човека (2, 3).

Johann Georg Wirsung (1589-1643) из Аугсбурга докторирао је у Падови 1630. г уз подршку свог ментора *Johan Vesling*-а, професора анатомије. Док је радио као просектор у Сан Франческо болници, 2. марта, 1642. године, *Wirsung* је током сецирања леша, осуђеника на смрт, *Zuane Viaro della Badia*, открио вод (канал) у панкреасу. Овај налаз добро је документован и то у присуству професора *Vesling*-а, али и високо поштованих у то време *Thomas Bartholin*-а из Данске и *Moritza Hoffman*-а (1,4). Иако ни сам *Wirsung* није био свестан значаја свог открића и праве улоге панкреасног вода, био је довољно проницљив да претпостави да је наишао на нешто важно и посветио се даљем проучавању нове структуре (Вирсунгов канал). Лично је своје налазе угравирао на бакарну плочу и направио 7 идентичних копија. *Tomas Wharton* из Јорка је 1656. године панкреас сврстао у саливарну жлезду, а чувени немачки анатом *Soemering* га је назвао абдоминалном пљувачном жлездом. *Sylvius* и *de Graaf* су схватили да је улога панкреасног сока дигестија хране. Ову теорију модификовао је *Brunner* у којој приказује дуоденалне жлезде као места секреције сока који врши дигестију хране (5). *Von Haller* у XVIII веку запажа да се панкреасни сок излива заједно или у близини места изливања жучи, а да је функција панкреасног сока да разблажи жуч. Истраживања и радови *Giovanni Domenico Santorini*-а (1681-1737) покривали су готово цело људско тело и 1724. године он је објавио *Observationum Anatomicarum* (11). Након тога је дуго времена радио на

другом делу ове књиге, *Observationes Anatomicae: quibus inventorum plurima, tabularum non modica accessio adjuncta est*, који је био објављен тек 38 година након његове смрти и ни тада не у целости. Санторини је урадио неколико стотина анатомских дисекција дуоденопанкреатичне регије, студирајући пажљиво анатомију уз помоћ стакла за увећавање. Санторини је био децидиран у томе да је помоћни, акцесорни канал нормалан налаз, а не варијација, те правило а не изузетак. XIX век доноси нова открића и даје примат хемичарима који откривају трипсин, липазу, пепсин, а право место панкреаса у дигестији је одредио *Claude Bernard*, француски физиолог. Крајем XIX века *Paul Langerhans* је објавио рад под називом “Прилог микроскопској анатомији панкреаса” где је први пут описао ткивну структуру острвца.

Вековима је познато ендокрино обољење панкреаса (ендокриног дела), дијабетес мелитус, али орган који је одговоран за ову болест препознали су тек крајем XIX века *Joseph von Mering* и *Oskar Minkowski* (12). *Banting* и *Best* добијају “*isletin*” (инсулин) из Рингеровог раствора панкреасног ткива пса и убризгавају га псу у дијабетичној коми који се потом опоравља. *Collip* стандардизује инсулин за клиничку употребу и после неколико недеља ово откриће постаје познато целом свету.

У античко време већина инфламаторних болести панкреаса сврстана је под термином “цироза” панкреаса који обухвата читав низ различитих обољења. Крајем XIX века *Friedrich* је указао на улогу алкохола у настанку панкреатитиса, а *Reginald Fitz*, патолог са харвардског универзитета, је детаљно описао симптоме и знаке једног новог ентитета-панкреатитиса. 1901. године *Opie* даје своју познату теорију “заједничког канала” где се настанак акутног панкреатитиса објашњава преласком жучи у панкреасни канал кроз заједнички канал у чијем је завршном делу у пределу папиле *Vateri* импактиран калкулус (3).

Jean-Baptista Morgagni је 1761. године у својој књизи *De Sedibus et Causis Morborum* описао први случај хроничног панкреатитиса и требало је 60 година док *Kuntzman* није био у могућности да повеже масну столицу са обољењем панкреаса.

Хронични панкреатитис је већ дуже време болест препознатљива по својим патоанатомским карактеристикама. Међутим, веома мало података о клиничкој слици је објављено у медицинској литератури до 1946. године када су *Comfort* и

сарадници веома исцрпно приказали клиничку студију болесника са хроничним панкреатитисом. Од 1963. године уведено је неколико класификација хроничног панкреатитиса. Ове класификације су углавном базиране на раздвајању акутног и хроничног панкреатитиса и примарно су фокусиране на алкохол-индуковани хронични панкреатитис и само маргинално су у обзир узеле неалкохолне типове. Коначно, ниједна од класификација није повезала етиологију са морфолошким, функционалним и клиничким карактеристикама. Ипак, и даље постоји потреба за класификацијом која укључује све тренутно доступне критеријуме за предлог класификације на основу етиологије болести (6,7).

1.3 АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС

1.3.1 ДЕФИНИЦИЈА И КЛАСИФИКАЦИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Акутни панкреатитис је запаљенски процес са различитом морфолошком презентацијом која варира од интерстицијалног едема до конфлуентне некрозе и хеморагије, апсцеса и псеудоцисте. Реч је о запаљењу панкреаса изазваном прераном активацијом панкреасних ензима услед чега панкреасни ензими разарају ткиво панкреаса уместо хране. Зато се каже да у акутном панкреатитису панкреас "сам себе вари". Поред ове ензимске разградње панкреаса, долази до бактеријске инфекције, тако да је на крају обично реч о комбинованом ензимско-бактеријском запаљењу у коме инфицирани садржај долази у контакт са трбушном дупљом што доводи до настанка акутног запаљења перитонеума (акутни абдомен). У тешкој форми акутног панкреатитиса, најчешћи узрок морталитета је тешка вишеорганска слабост. Укупан морталитет од акутног панкреатитиса варира од 2-10%, а у 75-85% оболелих болест има благи ток. Код болесника са тешким обликом морталитет износи преко 5%, а зависи од могућности правовремене дијагнозе и лечења (10,11,12).

Прва класификација акутног панкреатитиса дата је на симпозијуму у Марсељу 1963. године (7). Класификација је била опште прихваћена и корисна за клиничку и научну праксу. Облици панкреатитиса су били подељени на: акутни, акутни повратни, хронични и хронични повратни. Међутим, у следећих 20 година од симпозијума у Марсељу до данас, долази до унапређења клиничке дијагностике (увођење нових процедура и функционалних тестова у клиничку праксу) као и до нових сазнања о биохемији и патофизиологији акутног панкреатитиса. У светлости нових клиничких сазнања, класификација АП је ревидирана 1963. године.

У Кембриџу, 1983. године, предложена је подела панкреатитиса на: хронични и акутни панкреатитис који се даље дели на: „*mild*“, блага форма без мултисистемских оштећења и „*severe*“, озбиљна, оштра форма са мултисистемским оштећењима и/или раним или касним локалним или системским компликацијама (8). На Интернационалном симпозијуму у Марсељу, 1984. године, ревидирана је

класификација из 1963. године и у новопредложеном поделу инкорпорирани су клинички, морфолошки и функционални критеријуми.

Према Атлантској класификацији акутног панкреатитиса, 2013. године, постоје два различита облика акутног панкреатитиса: интерстицијални едематозни панкреатитис и некротизирајући панкреатитис (13).

1.3.2 ЕТИОЛОГИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Узроци акутног панкреатитиса су многобројни: конзумација алкохолних пића, болести билијарног тракта (холедохолитијаза, где калкулуси из жучних путева запуше панкреасне водове, што доводи до ране активације панкреасних ензима), постоперативна стања, траума и панкреатитис после ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије (ERCP), метаболички поремећај и хередитарни панкреатитис, инфекције, панкреатитис изазван лековима, у склопу системских болести везивног ткива, узрокован пенетрацијом пептичког улкуса, услед опструкције Оддијевог сфинктера, као последица масне исхране (хиперлипидемија, где се претпоставља да масне киселине из хране доводе до оштећења епитела панкреасних канала) и непознате етиологије (14). Механизми којима различити фактори започињу инфламацију панкреаса нису идентификовани.

Два најчешћа узрока развоја акутног панкреатитиса су болести жучних водова и жучне кесице (холелитијаза) и алкохолизам. Међутим, конвенционалним испитивањима специфичан узрок акутног панкреатитиса не може се открити у 10-20% болесника. Остале болести билијарног стабла и панкреасних водова које могу изазвати акутни панкреатитис су: холедохокела, тумори ампуларне регије, *pancreas divisum*, панкреатиколитијаза, стриктуре и тумори. У око 2% болесника са карциномом панкреаса, у почетку болест се испољава као акутни панкреатитис (15).

Око 5% акутних панкреатитиса изазвано је лековима. Лекови изазивају панкреатитис механизмом реакције преосетљивости или стварањем токсичних метаболита или на оба начина. Стандардни критеријуми на основу којих се лек сматра узрочником развоја акутног панкреатитиса су: да истовремено није употребљаван ни

један други лек: да су искључени други разлози и да је панкреатитис настао поново, на поновљену употребу истог лека.

Панкреатитис, хипертриглицеридемија и алкохолизам чине тријаду у којој узроци и последице нису сасвим разумљиви. Хипертриглицеридемија може бити узрок развоја акутног панкреатитиса. Већи број болесника са алкохолизмом и панкреатитисом има и хипертриглицеридемију. Многи болесници алкохоличари, после првог напада акутног панкреатитиса и прекида у конзумацији алкохола имају сталну хипертриглицеридемију и склоност ка рецидивима панкреатитиса. Сваки фактор који повећава ниво триглицерида у крви (лекови, алкохол) може узроковати почетак панкреатитиса. Болесници са дефицитом аполипопротеина С II имају повећану инциденцу панкреатитиса; аполипопротеин С II активира липопротеинску липазу, која је важна за „чишћење“ хиломикрона из крвотока. Етиологија може бити и вирусна: *Coxsackie virusi A и B*, *Citomegalo virusi*, *Adeno* и *Entero virusi*.

Данас се сматра да је основни патогенетски механизам и у настанку акутног панкреатитиса аутодигестија. Аутодигестија је теорија патогенезе по којој се протеолитички ензими активирају унутар панкреаса. Верује се да многи фактори (ендотоксини, егзотоксини, вирусне инфекције, исхемија, аноксија, директна траума) активирају проензиме унутар панкреаса. Активисани протеолитички ензими посебно трипсин, активирају друге ензиме (еластазу, фосфолипазу) и разарају панкреасно ткиво и његову околину. Активирани ензими разарају ћелијске мембране и изазивају протеолизу, едем, интестиналну хеморагију, васкуларна оштећења, коагулациону некрозу, масну некрозу и паренхималну ћелијску некрозу. Активација и ослобађање брадикининских пептида и вазоактивних супстанци (хистамин) доводе до вазодилатације, повећане пермеабилности крвних судова и едема.

Скорашње хипотезе објашњавају интрапанкреатичну активацију проензима (зимогена) дејством хидролазе лизозима (лизозомална хидролаза) унутар панкреасних ацинусних ћелија. *In vitro*, лизозомални ензими, какав је катепсин Б, могу активирати трипсиноген, а трипсин активира остале прекурсоре протеаза, у каскадном ланцу. Приближан рН у хуманој ацинусној ћелији потребан да изазове активацију трипсиногена лизозомалном хидролазом је око 3. Теорија аутодигестије је потпуно потиснула раније прихваћене две теорије патогенезе акутног панкреатитиса, „теорију заједничког канала“ и „теорију опструкције главног панкреасног вода“.

Већина болесника са акутним панкреатитисом (80-90%) има интерстицијални, едематозни облик, који представља блажи облик панкреатитиса. Код акутног интерстицијалног едематозног панкреатитиса не постоје знаци панкреасне или перипанкреасне некрозе на УЗ или снимцима компјутеризоване томографије (СТ) . Код инфламаторних едема обично се евидентира дифузно или у ретким приликама локализовано проширење панкреаса. Такође може постојати и перипанкреасна течност, али никад нема некрозе на снимку попречног пресека. Овај облик акутног панкреатитиса обично се решава брзо и у року од 7-10 дана.

Некротизирајући панкреатитис представља агресивнији облик акутног панкреатитиса и најчешће подразумева некрозу паренхима панкреаса и некрозу перипанкреасног ткива. Због локализације патолошких промена, некротизирајући панкреатитис се класификује у три групе:

1. панкреатитис са некрозом панкреасног паренхима и са перипанкреасном некрозом
2. панкреатитис само са перипанкреасном некрозом и
3. панкреатитис са некрозом само панкреасног паренхима.

Присуство некрозе паренхима панкреаса је тежа болест у поређењу са перипанкреасном некрозом (13,14). Постоје потешкоће у разликовању "некрозе" на основу СТ-а на почетку болести (прва недеља). Евидентиран је неперфундован паренхим панкреаса, али у перипанкреасном региону није евидентан губитак "перфузије" ретроперитонеалне масти неколико дана до недељу дана касније. Евентуално, дијагноза перипанкреасне некрозе постаје очигледна због локалних запаљенских промена са пратећим течним и чврстим компонентама, која се појављује као хетерогене колекције и чврсте и течне компоненте.

Некротизирајући панкреатитис је класификован као инфективни или неинфективни. Инфекција, дијагностикована на основу знакова сепсе и/или комбинације клиничких знакова, је ретка током прве или друге недеље некротизујућег панкреатитиса (15,16). СТ налаз екстралуминалног гаса у областима некрозе у панкреасу и/или перипанкреасном ткиву се често види код инфективне некрозе. Инфекција се може јавити и као секундарни догађај после перкутане,

ендоскопске, или оперативне интервенције и повезана је са повећаном смртношћу и морбидитетом (17).

Класификација тежине болести је важна када се пореде различита институционална искуства, када се разговара са болесницима око прогнозе, када се планира терапија и када се упореде нове методе лечења. АП се на основу тежине клиничке слике и присутних симптома класификује на 3 степена: блага, умерено тешка и тешка форма. Ове дефиниције тежине су засноване на присуству или одсуству перзистентне инсуфицијенције органа и локалних и системских компликација. Благи акутни панкреатитис се обично решава у року од неколико дана до недељу дана; умерено тежак акутни панкреатитис се решава спорије, може да захтева интервенције и продужава хоспитализацију док тежак акутни панкреатитис обавезно захтева дужи боравак у болници, обично неки облик интервенције, а такође може бити праћен вишеструком инсуфицијенцијом органа и смртним исходом (9,10).

1.3.3 КЛИНИЧКА СЛИКА

Абдоминални бол је главни симптом акутног панкреатитиса. Бол је оштар по интензитету, сталан, локализован у епигастријуму и периумбиликалној регији, са ширењем у леви хипохондријум и леђа, а често и у груди и доњи абдомен. Бол је често интензивнији у лежећем положају, па је болесницима лакше када седе и погну се напред. Честе се појављују: мука, повраћање, надутоост трбуха, због хипомотилитета желуца и црева и развоја хемијског перитонитиса.

При физичком прегледу јасно се уочавају узнемиреност и уплашеност болесника, повишена температура, тахикардија и хипотензија. Понекада се код њих јавља жутица због компресије завршног дела заједничког билијарног канала изазвана едемом главе панкреаса. Код неких се могу видети еритематозни кожни чворићи због субкутане масне некрозе. Осетљивост трбуха на палпацију и ригидитет мускулатуре су присутни у различитом степену, али у поређењу са интензитетом бола, нису нарочито изражени. Перисталтика црева је обично слаба или одсутна. Постоји изражен перкуторни метеоризам, а у горњем делу абдомена може се палпирати панкреасна псеудоциста. У 10-20% болесника постоји налаз на плућима: патолошки плућни шушњеви при базама, налаз

ателектазе или плеуралног излива, чешће на левој страни. Једва приметна плава обојеност око пупка (*Cullenov* знак) може се видети као резултат хемоперитонеума, а плавакастоцрвене мрље на боковима (Турнеров знак) последица су ткивног катаболизма хемоглобина. Ово су знаци некротичног панкреатитиса. У најтежих болесника јавља се шок као последица: хиповолемије (повраћање, ексудација крви или плазме у ретроперитонеални простор и перитонеалну шупљину); повећаног формирања и ослобађања кининских пептида који изазивају вазодилатацију и повећану пермеабилност крвних судова и системских ефеката протеолитичких и липолитичких ензима ослобођених у циркулацију (9,10).

1.3.4 ДЕФИНИЦИЈА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ ОРГАНА (ПЕРЗИСТЕНТНА ИЛИ ТРАНЗИТОРНА)

Најпоузданији маркер тежине болести у акутном панкреатитису је перзистентна инсуфицијенција органа дуже од 48 сата (16,17). Нова класификација акутног панкреатитиса користи модификовани Маршал систем бодовања, (18) универзално применљив систем бодовања који не захтева јединствене тестове или напредни мониторинг; што је још важније, овој систем бодовања дели тежину болести лако и објективно (19,20,21). Модификовани Маршал систем бодовања процењује 3 система органа најчешће погођених тешким акутним панкреатитисом: респираторни, кардиоваскуларни и бубрежни. Перзистентна инсуфицијенција органа је објективно дефинисана као скор од 2 или више за дуже од 48 сати за 1 (или више) од 3 система органа. Транзиторна инсуфицијенција органа је такође важна у класификацији умерено тешког акутног панкреатитиса и укључује скор од 2 или више за 1 (или више) од 3 система органа који се јавља али је присутан дуже од 48 сати. Модификовани Маршал систем бодовања може се поново процењивати у току преквалификације тежине болести.

Бубрежна, циркулаторна или респираторна инсуфицијенција органа или погоршање озбиљаних већ постојећих коморбидитета везаних директно за акутни панкреатитис су примери системских компликација у вези са синдромом системског инфламаторног одговора (SIRS) који прати акутни панкреатитис. Примери укључују

погоршање основних срчаних обољења (болести коронарних артерија или конгестивне срчане инсуфицијенције), дијабетеса, опструктивне болести плућа, хроничне болести јетре итд.

1.3.5 ФАЗЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

У принципу, постоје две фазе акутног панкреатитиса које се преклапају: рана фаза и касна фаза. Током ране фазе, која траје само недељу дана, системске манифестације се односе на одговор домаћина, такозвана цитокинска каскада, које се манифестују као SIRS (22) и/или компензаторни анти-инфламаторни синдром (CARS), који могу бити предиспозиција за инфекцију (23). Када SIRS или CARS перзистирају, инсуфицијенција органа постаје много чешће. Тежина акутног панкреатитиса се дефинише присуством и трајањем инсуфицијенције органа на основу којих се може поделити на транзиторни (трајање <48 сата) и перзистентни (трајање >48 сати) облик. Касну фазу акутног панкреатитиса, која може трајати недељама и месецима, карактеришу системски знаци инфламације, локалне и системске компликације, и/или транзиторна или перзистентна инсуфицијенција органа. Ова фаза акутног панкреатитиса дефинише се као умерено тежак или тежак акутни панкреатитис.

Веома је важно рано препознавање тешког акутног панкреатитиса код пацијента на пријему или током првих 24 до 48 сати који ће захтевати интензивну реанимацију/лечење. Ове болеснике треба третирати у јединици интензивне неге. Иако се дефиниција тешког акутног панкреатитиса не може успоставити у првих 48 сати, болеснике са SIRS треба интензивно третирати као да су имали тешки акутни панкреатитис.

Код благог акутног панкреатитиса нема инсуфицијенције органа, локалних или системских компликација, панкреатитис се решава брзо, смртност је ретка, снимање панкреаса често није потребно, а болесници се обично отпуштају у првој недељи болести.

Код умерено тешког акутног панкреатитиса постоји транзиторна инсуфицијенција органа и локалне и/или системске компликације (24). Болесници могу бити отпуштени у другој или трећој недељи болести или могу захтевати продужену хоспитализацију због локалних или системских компликација.

Тежак акутни панкреатитис је дефинисан перзистентном инсуфицијенцијом органа, било у раној или касној фази болести и болесници обично имају једну или више локалних и/или системских компликација. Болесници са тешким акутним панкреатитисом су у изразито повећаном ризику (36-70%) од смртог исхода (18,25,26). Каснији развој инфективне некрозе је у корелацији са изузетно високим морталитетом (17,27).

1.3.6 ПАНКРЕАСНО И ПЕРИПАНКРЕАСНО НАКУПЉАЊЕ ТЕЧНОСТИ

Значајан проблем у прошлости је био мноштво термина који су се користили да опишу панкреасно и перипанкреасно накопљање течности виђено на снимку попречног пресека. Нова класификација наглашава разлику између "накупљања" која се састоји само од течности наспрам, "накупљања" које проистиче из некрозе паренхима панкреаса и/или перипанкреасног ткива; други садржи и чврсте компоненте и различит степен течних компоненти као резултат развоја некротичног процеса, што је довело до хетерогеног накопљања које не садржи само "течност", већ садржи области некрозе (16).

1.3.6.1 АКУТНО ПЕРИПАНКРЕАСНО НАКУПЉАЊЕ ТЕЧНОСТИ (АПНТ)

Акутно перипанкреасно накопљање течности претставља праве колекције течности које се развијају у раној фази интерстицијског едематозног акутног панкреатитиса, али нису јасно ограничене. Ово стање се обично решава без интервенције и није повезано са некротизирајућим панкреатитисом, а садржај остаје

неинфективан (28,29). Уколико акутно перипанкреасно накупљање течности потраје дуже од 4 недеље, вероватно ће развити псеудоцисту у панкреасу, иако је развој праве псеудоцисте (перзистентно накупљање течности обухваћено дефинисаним зидом и садржи мало или нимало чврстих компоненти) ретка појава у акутном панкреатитису.

1.3.7 ПАНКРЕАСНА ПСЕУДОЦИСТА

Ово би требало да буде веома специфичан термин који описује перипанкреасну или много ређе, интрапанкреасну накупину течности окружену добро дефинисаним зидом који не садржи чврсте компоненте. Псеудоциста панкреаса је колекција течности ткивног дебриса, панкреасних ензима и крви, која може да се развије у периоду од 1 до 6 недеља од почетка акутног панкреатитиса, у око 15% болесника. За разлику од правих циста, псеудоцисте немају епителијалну мембану и зидови псеудоцисте се састоје од некротичног, гранулационог и фиброзног ткива. Кидање неког дела дукталног система панкреаса један је од разлога настајања псеудоцисте. Псеудоциста панкреаса настаје због панкреатитиса у 90% случајева, а због траума панкреаса у 10%. Око 85% псеудоциста је локализовано у телу и репу панкреаса, а око 15% у глави. Неки пацијенти имају више псеудоциста истовремено. Абдоминални бол је најчешћи симптом псеудоцисте, а палпабилна, напета маса може се наћи у средњем или левом горњем абдомену. Серумска амилаза је повишена у 75% болесника.

Псеудоциста притиска суседне органе, што се код 75% болесника и види на серијским снимцима горњег дела дигестивног система, уз помоћ баријума. Међутим, ултрасонографија је суверена метода у откривању и праћењу псеудоциста. Серијске ултразвучне студије могу показати пораст псеудоцисте или њено излечење, а и сазревање зида псеудоцисте. СТ је комплементаран са ултразвуком у дијагностици псеудоцисте.

Псеудоцисте веће од 5 cm и оне које трају дуже од 6 недеља ретко се спонтано повлаче. Код неких болесника може доћи до компликација псеудоцисте као што су:

1. бол, изазван наглим порастом псеудоцисте због притиска на суседне органе

2. руптура
3. хеморагија и
4. апсцес.

Руптура и хеморагија су примарни узрок смрти у случају псеудоциста панкреаса. Тријада налаза: пораст у величини масе, локализовани шум изнад масе и брз пад хемоглобина и хематокрита без видљивих знакова неког другог крварења, морају изазвати сумњу да постоји интрацистично крварење. Овакви болесници морају се оперисати. У неких болесника серијски ултразвучни прегледи показују смањивање псеудоцисте па и повлачење. Код ових болесника довољно је спровести конзервативну терапију. Користећи ултразвучно или СТ-ом водјене игле или дренажне катетере, неки болесници са псеудоцистом панкреаса могу се лечити и на овај начин. Успех код овог начина лечења је 45-75%, према различитим саопштењима.

Нова класификација АП је дизајнирана да нагласи важност прецизног и објективног дефинисања панкреасних и перипанкреасних накупина. Магнетна резонанца (MR) или ултразвук су неопходни да би се поставила ова дијагноза, показујући одсуство чврстог материјала у течној накупини.

Синдром прекинутог канала је посебна ситуација која може довести до панкреасне псеудоцисте код пацијената са некротизујућим панкреатитисом (30). Ово право накупљање течности се дешава када је некроза врата/проксималног тела панкреаса изолована уз још увек вијабилан, секреторни дистални панкреасни остатак. Ово се обично развија недељама након некростомије због локализованог цурења из прекинутог канала у некростомну шупљину.

1.3.7.1 АКУТНЕ НЕКРОТИЧНЕ НАКУПИНЕ

Акутне некротичне накупине су присутне у прве 4 недеље болести. Оне садрже променљиву количину течности и чврстог (некротичног) материјала што доводи до панкреасне и/или перипанкреасне некрозе. На СТ снимку, акутне некротичне накупине могу да изгледају као акутно перипанкреасно накупљање течности у првој недељи акутног панкреатитиса, али течност и чврсте компоненте

постају очигледније како некроза напредује. Друге процедуре снимања, као што су магнетна резонанса (MRI) или ултразвук, могу дати боље приказе чврсте компоненте. Акутне некротичне накупине најчешће укључују и паренхим панкреаса и перипанкреасно ткиво, али не тако често могу обухватити само паренхим панкреаса или само перипанкреасно ткиво. Акутне некротичне накупине су или инфективне или неинфективне; такође, због тога што могу бити повезане са поремећајем канала панкреаса, цурење панкреасног сока у накупини није неуобичајено, али акутне некротичне накупине нису панкреасне псеудоцисте, јер садрже чврсте материје које су узроковане некрозом ткива. Ова разлика је веома важна и представља другачију патогенезу.

Walled-off некроза представља зрелу фазу акутне некротичне накупине и састоји се од различите количине течног и чврстог материјала окруженог зрелим, појачаним зидом реактивног ткива. Развија се обично четири или више недеља након почетка акутног некротизирајућег панкреатитиса. Појмови који су се користили раније су укључивали: организовану некрозу панкреаса, некротом, панкреасну псеудоцисту са некрозом и субакутну панкреасну некрозу, али термин *Walled-off* некроза је свеобухватан. Као и код акутне некротичне накупине, *Walled-off* некроза може бити мултипла, јавља се на местима удаљеним од панкреаса и има панкреасну дукталну комуникацију. Обе, акутна некротична накупина и *Walled-off* некроза могу бити инфективне и неинфективне. Клиничка слика пацијента праћена грозницом, леукоцитозом, тахикардијом или присуство гаса екстралуминално унутар подручја некрозе евидентни на СТ обично наговештавају појаву инфекције.

1.3.8 ДИЈАГНОЗА

Сваки озбиљан акутни абдоминални бол или бол у леђима може да буде последица акутног панкреатитиса. Дијагноза је најчешће сигурна ако се ради о болеснику са могућом и познатом етиолошком предиспозицијом, који се јавља на преглед због тешког континуираног бола у трбуху, праћеног муком, повраћањем, повишеном температуром, тахикардијом и карактеристичним физичким налазом при прегледу абдомена. Леукоцитоза, хипергликемија, хипокалцемија, карактеристични рендгенски налази, а посебно повишена вредност амилазе или липазе у серуму, потврђују дијагнозу.

Дефиниција АП је заснована на присуству два од три следећа критеријума: клинички (бол у горњем абдомену), лабораторијски (серумске амилазе или липазе три пута више од референтних) и радиографски критеријум (UZ, СТ, MRI.). На пријему, етиологија АП требало би бити одређена детаљном личном анамнезом (претходни АП, постојање калкулозе жучне кесе, конзумирање алкохола или лекова, дрога, постојање хиперлипидемије, трауме, скорашње инвазивне процедуре као што је ERCP) и породичне анамнезе обољења панкреаса, клиничког прегледа, лабораторијских серумских тестова (ензими јетре, Са, триглицериди) и снимања као што је UZ.

Критеријуми за постављање дијагнозе су компликовани и састављени од 18 прогностичких фактора, 5 клиничких знакова (шок, респираторна инсуфицијенција, ментални поремећај, озбиљна инфекција, хеморагични дијатеза), 10 тестова крви (хематокрит (Ht), уреа и креатинин у крви, концентрација калцијума (Ca), глукоза у крви, артеријско засићење кисеоником (PaO_2), лактат дехидрогеназа (LDH), укупни протеини, протромбинско време (PT), и тромбоцити), налаза компјутеризоване томографије (СТ), присуства синдрома системског инфламаторног одговора (SIRS) и старости. У случајевима са скором ≥ 2 поена, SIRS-ом и старости преко 70 година морају се спровести додатни прогностички тестови (31-34).

SIRS је дефинисан присуством два или више следећих критеријума:

1. Температура мања од 36 или већа 38 Ц
2. срчани ритам већи од 90/мин,
3. респираторна фреквенција већа од 20/мин,
4. Le мањи од 4 или већи од 12 x 10 на 9.

Перзистентни дужи од 48 х SIRS је повезан са мултиорганским затајивањем и морталитетом у АП. Перзистентно, дуже од 48 х органско затајивање је кључна одредница морталитета. Перзистенти SIRS је повезан са морталитетом од 25% у поређењу са 8% морталитетом код пролазног SIRS-а.

Лекари не могу да се сете свих или већине фактора, штавише, ови бројни параметри нису доступни довољно брзо или нису доступни као рутински лабораторијски тестови у свим болницама. Постоји могућност непотпуног испитивања или недостатка вредности прогностичких фактора који могу потценити озбиљност акутног панкреатитиса, што доводи до недовољног и неадекватног лечења болести акутног панкреатитиса (31). Овакве околности могу довести до ситуације да се превиди озбиљност тежине болести и да се такви пацијенти не збрину у адекватним медицинским установама и интензивној нези. Да би смањили стопу смртности тешког акутног панкреатитиса, важно је да се прецизно процени озбиљност ране болести и иницира одговарајући третман што је раније могуће (35-37).

Брзо постављање дијагнозе акутног панкреатитиса понекад је веома тешко а с обзиром да може имати фудројантан ток у многим случајевима дијагноза се поставља тек током обдукције (38). Бол у горњој партији абдомена и повраћање су карактеристични и за друга тешка акутна обољења. Клинички знаци SIRS-а могу бити присутни и у другим обољењима, али њихов број и интензитет као и дужина трајања упућују да се ради о критичној болести. *Cullenov i Grej-Tarnerov* знак су ретки и касни, а такође нису специфични јер се јављају и у другим обољењима која доводе до ретроперитонеалног крвављења. Што се тиче лабораторијских параметара, вредност серумских панкреасних ензима у неким случајевима нема већи значај. Пораст амилаза у серуму зависи од брзине клиренса и других фактора који смањују сензитивност овог лабораторијског теста (хипертриглицеридемија), тако да већи значај може имати налаз у урину (39). Троструки пораст серумских липаза искључује многе друге узроке, а може се констатовати после 24 сата од почетка бола (40). Ултразвучна дијагностика у раној фази може имати значаја у идентификацији фактора ризика, калкулозе жучне кесе и билијарних путева, као и присусво течности и абдомену. Прецизнији локални налаз може се одредити СТ дијагностиком, посебно са употребом контраста (41,42).

Атлантском класификацијом дефинисане су блага и тешка форма акутног панкреатитиса (15). Благоу форму карактерише слабост функције органа и добар исход. Адекватном надокнадом волумена код тих болесника, брзо долази до нормализације клиничке слике, лабораторијских абнормалности и опоравка. Макроскопским и хистолошким прегледом може се установити само постојање едема, а ретко и постојање малих зона некрозе. Динамичком компјутеризованом томографијом у овој фази добија се нормалан налаз. Акутна инфламација панкреаса може веома брзо напредовати до тешког облика кога карактерише изражен MODS (мултиорганска дисфункција система) и/или локална компликација (некроза, апсцес, псеудоциста) (43).

У диференцијалној дијагнози треба размотрити следеће болести: 1) перфорације органа, посебно пептичког улкуса, 2) акутни холециститис или билијарну колику, 3) акутни илеус, 4) акутну мезентеричну оклузију, 5) реналну колику, 6) инфаркт миокарда, 7) дисекантну анеуризму аорте, 8) болести везивног ткива са васкулитисом, 9) пнеумонију, 10) дијабетичну кетоацидозу. Пенетрација пептичког улкуса обично се потврђује рендгенским прегледом горњег абдомена и/или ендоскопијом. Перфорације органа (нпр. улкус дуоденума) потврђују се присуством слободног интраперитонеалног гаса. Може бити тешка диференцијална дијагноза акутног холециститиса и акутног панкреатитиса, јер је у обе болести амилаза повишена. Међутим, бол који потиче од билијарног стабла локализован је више десно и по карактеру је типа колике, а паралитички улеус најчешће не постоји. Ултрасонографија је пресудна у постављању дијагнозе билијарног каменца или акутног холециститиса. Илеус се разликује по специфичном болу типа колике и карактеристичним физичким налазима и рендгенским нативним прегледом абдомена. У акутној мезентеричној васкуларној оклузији, која се обично догађа код старих и исцрпљених пацијената, карактеристична је крвава дијареја, док ангиографија потврђује васкуларну оклузију. Дијабетична кетоацидоза је често праћена абдоминалним болом и повраћањем, а и повишеним нивоом серумске амилазе. Међутим, панкреасна изоамилаза и липаза нису повишене (44).

1.3.8.1 ТЕСТОВИ КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ БОЛЕСТИ ПАНКРЕАСА

У акутном панкреатитису серумска амилаза се обично користи као скрининг тест. Вредности амилазе веће од три пута од нормалних, патогномичне су за акутни панкреатитис, под условом да су искључени перфорација пептичког улкуса или инфаркт црева. У акутном панкреатитису, серумска амилаза је обично повишена 24h, односно остаје повишена 1-3 дана. Вредност се враћа у нормалне границе за 3-5 дана, изузев у случају екстензивне некрозе панкреаса, некомплетне опструкције главног панкреасног вода или формирања псеудоцисте. Серумска амилаза је повишена у 70-75% пацијената који имају акутни панкреатитис. У акутном панкреатитису ако се крв касно узме на анализу (2-5 дана), вредност серумске амилазе је нормална, као и када је основна болест хронични панкреатитис и када постоји хипертриглицеридемија. Пацијенти са хипертриглицеридемијом и доказаним панкреатитисом имају лажно низак ниво амилазе у серуму. У том случају измењене су вредности амилазе у урину и серумска липаза што олакшава дијагнозу акутног панкреатитиса.

Серумска амилаза је често повишена и услед других обољења, због тога што амилазу стварају и други органи (пљувачне жлезде, јетра, танко црево, бубрези, оваријалне тубе), а могу је стварати и неки тумори (карцином плућа, једњака, дојке и оваријума). Изоензими амилазе спадају у две велике категорије: они пореклом из панкреаса (P-изоамилаза) и они из непанкреасних извора (C-изоамилаза). Анализа серумске извамилазе показује да је 35-45% амилазе панкреасног порекла. На пример, код пацијената са акутним панкреатитисом, тотална серумска амилаза се враћа у нормалне границе брже него панкреасна изоамилаза. У акутном панкреатитису панкреасна изоамилаза је много осетљивији показатељ болести од укупне амилазе. У дијагностици акутног панкреатитиса, требало би употребљавати тестове који селективно инхибишу изоензиме, односно показују вредност P-изоамилазе.

Амилаза у урину може бити повишена у току акутног панкреатитиса, а остаје повишена и када се серумска амилаза врати у нормалне вредности. Ренални клиренс амилазе повишен је у акутном панкреатитису, то је навело на идеју да је однос реналног клиренса амилазе и креатинин клиренса осетљивији и специфичнији тест за дијагнозу акутног панкреатитиса (Cam/Ccr). Међутим, искуство је показало да то није тако, односно да Cam/Ccr није осетљивији тест од серумске амилазе. Механизам пораста реналног клиренса

амилазе у акутном панкреатитису настаје због пада реасорпције амилазе, до кога је дошло због реверзибилног оштећења реналних тубула. Овај однос (Sam/Ccr) је повишен и код неких других обољења, нпр., дијабетичне кетоацидозе, опекотина, карцинома панкреаса, постоперативних стања и реналне инсуфицијенције.

У случају руптуре главног панкреасног вода, у току акутног панкреатитиса долази до пораста вредности амилазе у асцитесу. Међутим, пораст амилазе у асцитесу јавља се и у цревној опструкцији и инфаркту црева и перфорацији пептичког улкуса. Повишен ниво плеуралне амилазе такође се налази у току акутног панкреатитиса, али може се јавити и услед хроничног панкреатитиса, перфорације езофагуса и карцинома плућа. Серумска липаза је повишена услед акутног панкреатитиса. Она показује сензитивност у 70-85% пацијената са акутним панкреатитисом, а специфичност у 99%. Овај ензим је нормалан у различитим поремећајима удруженим са хиперамилаземије (макроамилаземија, дијабетична ацидоза, инсуфицијенција бубрега, болести плувачних жлезда). Нове методе одређивања липазе, за разлику од претходних, методолошки компликованих, постале су рутинске.

Тестови са трипсиногеном (или *trypsin-like* имунореактивност) веома су значајни за дијагностику акутног и хроничног панкреатитиса, јер је панкреас једини орган који ствара трипсиноген. Повишене вредности трипсиногена, осим услед запаљењских обољења панкреаса, могу се наћи и у бубрежној инсуфицијенцији, јер се трипсиноген излучује преко бубрега. У неким недавним истраживањима у којима је процењивана сензитивност и специфичност различитих ензима који се користе у дијагнози акутног панкреатитиса, добијени су подаци према којима је укупна амилаза веома добар индикатор акутног панкреатитиса. Код акутног панкреатитиса ниво серумске амилазе три пута је већи од нормалне вредности, односно високо је специфичан. Препоручени скрининг тестови у случају акутног панкреатитиса су: тотална серумска амилаза и серумска липаза.

Дијагноза акутног панкреатитиса се најчешће поставља на основу вредности серумске амилазе. Вредност серумске амилазе три пута већа од нормалне практично потврђује дијагнозу.

После 48-72h и поред стално присутног панкреатитиса, ниво серумске амилазе има тенденцију повратка на нормалне вредности. Панкреасна изоамилаза и липаза могу бити повећане 7-14 дана. Ниво амилазе у серуму и урину може бити повишен и код болести

трбушних органа (нпр. болестима билијарног тракта, перфорацији и пенетрацији пептичког улкуса, интестиналној опструкцији или инфаркту црева, руптури екстраутерине трудноће, перитонитису, хроничним болестима јетре итд.), као и у дијабетичној кетоацидозу, реналној инсуфицијенцији, церебралним траумама, опекотинама и болестима пљувачних жлезда. Треба нагласити да болесници са ацидозом (артеријски рН мањи од 7,32) могу имати лажно повишену вредност серумске амилазе. Активност серумске липазе повећава се паралелно са активношћу амилазе, а мерење вредности оба ензима повећава дијагностичку сигурност. Упадљиво повећан ниво амилазе у перитонеалној или плеуралној течности (већи од 1500 mmol/l) користан је као потврда дијагнозе акутног панкреатитиса.

У акутном панкреатитису често се уочава леукоцитоза (15000 до 20000 леукоцита). Због озбиљне хемоконцентрације, може се наћи хематокрит већи од 50%. Хипергликемија је уобичајена и зависи од више фактора: смањеног ослобађања инсулина; повећаног ослобађања глукагона и повећаног ослобађања гликокортикоида и катехоламина. Хипокалцемија се налази у око 25% болесника. Хипербилирубинемија се јавља у 10% болесника и ниво серумског билирубина се враћа у нормалне вредности за 4-7 дана. Алкална фосфатаза и аспартат аминотрансфераза (AST) су такође пролазно повишене и паралелне вредностима серумског билирубина. Серумска лактатна дехидрогеназа (LDH) може бити упадљиво повишена и њена јако повишена вредност знак је лоше прогнозе. Серумски албумин може бити снижен (мањи или једнак 30 g/l, односно 3 g/dl) у 10% болесника. Хипертриглицеридемија се налази у 15-20% болесника, а серумска амилаза је у ових пацијената обично лажно нормалних вредности. Око 25% болесника има хипоксемију (парцијални притисак кисеоника у артеријској крви мањи од 60 mmHg). Она може навестити респираторни дистресс синдром. На ЕКГ-у се могу настати промене у СТ сегменту и Т таласу, које су сличне оним у исхемији миокарда.

1.3.8.2 МОРФОЛОШКА ИСПИТИВАЊА ПАНКРЕАСА

Радиолошки тестови, нативни снимци абдомена дају корисне информације у 30-50% болесника са акутним панкреатитисом. Рендгенским прегледом гастродуоденума могу да се уоче померања желуца или дуоденума, до којих је дошло због запаљења, цисте или тумора у панкреасу. Међутим, праву револуцију у морфолошком испитивању панкреаса донеле су

нове визуалне методе испитивања овог органа, у које спадају ултрасонографија, компјутеризована томографија (СТ) и ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ERCP), чији је развој омогућио, први пут у историји медицине, прецизно виђење и паренхима и дукталног система овог органа. Ултрасонографија се обично користи као прва метода испитивања. Она даје важне информације болеснику са акутним панкреатитисом, хроничним панкреатитисом, калцификацијама у панкреасу, псеудоцистом и карциномом панкреаса (43). Све ове болести имају карактеристичне ултразвучне промене. У акутном панкреатитису, панкреас је увећан, а присутни су едем, инфламација, или калцификације, због већ постојећег хроничног панкреатитиса. Такође, виде се промене на билијарном стаблу, које су могући узрочник акутног панкреатитиса. У псеудоцисти панкреаса карактеристичан налаз је сонолуцентна, округласта, добро ограничена течна колекција. Карциномом панкреаса се открива као локализовано, хипоехагено, солидно ткивно увећање дела панкреаса захваћеног тумором, услед чега се померају карактеристичне тачке за ултразвучну идентификацију панкреаса. Гојазност, велики тумори, претходно узимање баријума, велике количине интестиналних гасова, могу ометати обављање ултразвучног прегледа.

СТ је одлична метода за преглед панкреаса, посебно на почетку процењивања хроничних оштећења. Већина лезија се карактерише увећањем панкреаса, променама у контурама панкреаса, течним колекцијама које имају различит коефицијент атенуације од нормалног ткива панкреаса. СТ је посебно користан у дијагностици тумора панкреаса, течних колекција типа циста или апсцеса и калцификација. Контрастни СТ, који подразумева орално узимање у води растворљивог рендгенског контрастног средства, омогућава прецизно разграничење између туморских лезија и околних интестиналних структура (44). Међутим, и СТ и ултрасонографија су методе помоћу којих је тешко направити разлику између неопластичне и локализоване запаљенске лезије.

Индикација за иницијално СТ снимање у AP, може бити: дијагностичка недоумица, потврда тежине AP базирана на клиничким предикторима тежине AP, изостанак одговора на конзервативну терапију.

ERCP даје важне информације о стању дукталног система панкреаса и помаже у диференцијалном дијагностиковању обољења овог органа. За карциномом панкреаса је карактеристична стеноза или опструкција главног панкреасног вода или заједничког жучног вода, или оба. У хроничном панкреатитису ERCP показује сужавање канала,

неправилности дукталног система са стенозама, дилатацијама, кесастим проширењима, ектазијама и калцијумским депозитима унутар каналића. Диференцијална дијагноза хроничног панкреатитиса и карцинома панкреаса је понекад веома тешка због сличности неких промена. Повишене вредности серумске и уринарне амилазе јављају се у 25-75% болесника након ERCP, али је клинички акутни панкреатитис веома редак. Манометријске студије Оддиевог сфинктера су веома корисне у дијагностици акутних и хроничних панкреатитиса. Међутим, манометријске студије и ERCP повећавају ризик од појаве акутног панкреатитиса.

Ендоскопска ултрасонографија (EUS) даје слику паренхима и дукталног система панкреаса велике резолуције. Ради се о комбинованој методи горње ендоскопије и ултразвука. Правилним постављањем сонде у желудас или дуоденум, могу се добити подаци прецизнији од података добијених UZ-ом, СТ-ом или ERCP-ом, посебно у раним фазама болести (мали тумори на пример).

Холангиопанкреатографија магнетном резонанцом (MRCP) употребљава се за истовремени приказ билијарног стабла и дукталног система панкреаса. Метода је неинвазивна и посебно корисна у евалуацији панкреасног канала у високо ризичних, посебно старијих болесника.

Селективна катетеризација трункуса целијакуса и артерије мезентерике супериор, комбинована са супраселективном катетеризацијом осталих артерија (хепатична, лијенална, гастродуоденална) омогућава визуализацију панкреаса и детекцију неоплазми и псеудоциста. Неоплазме панкреаса препознају се по реарборизацији и необичном изгледу крвних судова. Хормонски активни тумори панкреаса (инсулином, гастрином итд.) познају се по појачаној васкуларизацији и туморској „мрљи“. Ангиографија је веома важна у процени хируршке ресектабилности карцинома панкреаса, односно у процени захваћености тумором великих крвних судова ретроперитонеума. Биопсија панкреаса танком иглом која је вођена ултразвуком или СТ-ом омогућава диференцијацију малигних од бенигних лезија овог органа.

1.3.8.3 ТЕСТОВИ ЗА ПРОЦЕНУ ЕГЗОКРИНЕ ФУНКЦИЈЕ ПАНКРЕАСА

Тестови за процену егзокрине функције панкреаса обухватају следеће дијагностичке поступке:

- 1) директна стимулација панкреаса интравенском инфузијом секретина или секретина и холецистокинина (ССК) праћена сакупљањем и мерењем дуоденалног садржаја;
- 2) индиректна стимулација панкреаса коришћењем хранљивих материја или аминокиселина, масних киселина, синтетских пептида, праћена испитивањем протеолитичких и амилолитичких ензима;
- 3) испитивање интралуминалних продуката варења, као што су несварена мишићна влакна, маст или азот у столицу;
- 4) мерење панкреасних ензима у столицу (нпр. химотрипсина).

Секретински тест базира се на принципу да је секреторни одговор панкреаса у директној вези са функционалном масом панкреасног ткива. Секретин се даје интравенски у дози од 1 клиничке јединице (CU) на килограм. Нормалне вредности за стандардан секретински тест су:

- 1) волумен сока већи од 2,0 ml/kg тт на сат;
- 2) концентрација бикарбоната (HCO_3) већа од 80 mmol/h;
- 3) излучивање бикарбоната веће од 10 mmol/h.

Комбиновани секретин-ССК тест омогућава мерење панкреасне амилазе, липазе, трипсина и химотрипсина. Постоји разлика у излучивању ензима у болесника са панкреатитисом и у здравих особа. Упадљиво смањење излучивања ензима знак је узнапредовалог оштећења и деструкције ћелија ацинуса. У израженој егзокриној инсуфицијенцији панкреаса обично је смањена концентрација бикарбоната у панкреасном соку и излучивање већег броја ензима. Када је степен оштећења панкреаса мањи, јавља се дисоцијација између концентрације бикарбоната и излучивања ензима. Такође се може јавити дисоцијација између резултата секретинског теста и других тестова апсорпције.

Други тест егзокрине функције панкреаса, који индиректно одражава интралуминалну активност химотрипсина, користи синтетски пептид *N-benzoyl-L-tyrosyl-R-aminobezoic acid* (Bz-Ту-РАВА) који се специфично разлаже помоћу химотрипсина на Bz-Ту и РАВА. После оралне употребе настаје хидролиза пептида под дејством химотрипсина и ослобађање РАВА, која се брзо апсорбује и излучује путем урина. Резултати испитивања на више стотина пацијената са хроничним панкреатитисом и другим болестима панкреаса, потврђују да је екскреција РАВА сигнификантно снижена у оболелих у односу на здраву контролну групу. Мерење РАВА у крви повећава сензитивност теста.

Мерење интралуминалних продуката варења, односно несварених мишићних влакана, масти и азота у столицама, детаљно је обрађено у поглављу о поремећајима апсорпције. Мерење химотрипсина у столицама директно одражава излучивање овог ензима из панкреаса. Химотрипсинска активност је смањена у олесника са хроничним панкреатитисом, као и услед цистичне фиброзе панкреаса.

Одређивање еластазе у столицама показује степен излучивања панкреасних протеолитичких ензима. Смањена активност еластазе налази се у пацијената са хроничним панкреатитисом и цистичном фиброзом (9,44).

Beger и сарадници (45) сматрају да је Атлантским класификационим системом направљена разлика између локалних и системских компликација болести, а да најчешће постоји блиска веза између ова два ентитета, тј. да је интензитет MODS-а (мултиорганска дисфункција система) увек повезан са интензитетом некрозе панкреаса. Зона некрозе није увек ограничена на ткиво панкреаса и може се дифузно проширити у ретроперитонеални и интраабдоминални простор и захватити остале структуре. Инфекција панкреасне некрозе јавља се у 40-70% болесника, и у већини случајева она припада цревној флори и доводи до драматичног погоршања.

С обзиром да се у 20% од укупног броја оболелих од акутног панкреатитиса развија тешка форма, а да у неких болесника у иницијалној фази може бити клинички мање изражена, која се после извесног времена може веома брзо развити у тешку форму са леталном компликацијом, поставља се питање могућности што раније процене тежине обољења као и прогнозе у смислу предвидљивости развоја тешких компликација (46). До сада је у том смислу предложено више скоринг система

са клиничким, лабораторијским и радиолошким критеријумима (*Ranson, Glasgow, APACHE II (The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), APACHE III, Baltazar scoring systems*) (47,48). Прецизност и специфичност ових збирних система је ограничена тако да се често ревидирају. Ови скоринг системи имају и значај у формирању хомогених група болесника ради спровођења различитих студија. Најчешћу примену у процени интензитета акутних и хроничних физиолошких поремећаја има *APACHE II*, док у процени интензитета локалних процеса има *Baltazar* збирни систем, којим се прави градација локалног процеса на основу СТ налаза (табела 2), (49, 50).

Табела 2. СТ индекс тежине (Computed Tomography Severity Index)

Прогностички индикатори BALTAZAR (CTSI)

Панкреасна инфламација

-Неизмењен панкреас	0
-Фокално или дифузно увећање панкреаса	1
-Повећано оштећење панкреаса са перипанкреатичном инфламацијом	2
-Једна течна колекција или флегмона	3
-Две или више слабо диферентоване колекције или присуство гаса у или у околини панкреаса	4

Панкреасна некроза

- нема некрозе	0
- < 30%	2
- 30% - 50%	4
- >50%	6

laki oblik 0-3 bodova, srednje teški 4-6, teški oblik 7-10

Критеријуми SIRS-а су клинички изражени знаци лоше корелације SIRS-а и CARS-а. Постоји директна корелација између броја SIRS критеријума и морталитета (51,52). Што се тиче лабораторијских налаза, серумске вредности амилаза и липаза често нису у корелацији са интензитетом локалног процеса (39,40). Од свих лабораторијских параметара, серумски Ц-реактивни протеин (CRP) се данас најшире користи у процени интензитета инфламаторних процеса. Концентрација већа од 210 mg/l од 2-4 дана или већа од 120 mg/l на крају прве недеље може имати исту прогностичку вредност као и мултифакторијални збирни системи (52). И други реактанти акутне фазе су тестирани као могући индикатори тежине болести (цитокини, хемокини, прокалцитонин). Чињеница да су неки

цитокини главни индуктори синтезе CRP-а може се очекивати да то могу бити ранији индикатори тежине болести. Про-инфламаторни медијатор IL-6 и хемокин IL-8 показују пораст концентрације у крви после 6 сати од појаве бола, а већ после 12 сати код болесника са доказаним панкреатитисом. Њихове вредности су значајно веће код болесника са касније израженим тежим обликом болести. Вредности анти-инфламаторног цитокина IL-10 су контроверзне и погледу предвиђања исхода. Запажене су значајно повећане вредности у првом дану болести код болесника са блажим обликом у односу на тежак али исто тако уочене су повећане вредности у стању тешке сепсе. У неким студијама постоје докази да промена односа IL-6, IL-8 и IL-10 може имати прецизнији значај (53). Инфламаторни и коагулациони каскадни процеси су у директној вези. Извесни параметри могу рано указати на прогресивну активацију коагулационе каскаде. Тако су повећана концентрација D-димера и смањена концентрација протеина прецизније од вредности АТШ (54). У процени тежине органских оштећења постоји неколико MODS (мултиорганска дисфункција система) скоринг система. Ова процена се врши на основу лабораторијских параметара који одражавају степен оштећења њихове функције тако да се они могу оценити као лака, средње тешка и тешка форма оштећења (55). Код прогресивних оштећења стопа морталитета расте и он је већи од 50% већ после 28. дана лечења у јединици интензивне неге (56).

Ranson (57) и модификовани *Glasgow* скорови (58) представљају велику предност у процени озбиљности болести у акутном панкреатитису али захтевају 48 сати прикупљања података пре него што се озбиљност болести може проценити (табела 3). Уколико је скор мањи од 3, морталитет је од 0-3%; ако је ≥ 3 , морталитет је 11-15%; ако је скор ≥ 6 , морталитет се креће око 40%. Након тога следи неколико клиничких бодовања система органа као што су акутна физиологија и хронична здравствена евалуација, скор системи (59-62), SIRS (63), „*bedside*“ индекс за тежину акутног панкреатитиса (BISAP) (64) и безопасни акутни панкреатитис скор (HAPS) (65,66) који су развијени за евалуацију акутног панкреатитиса, али ове методе за предвиђање развоја тешког акутног панкреатитиса су компликоване, гломазне и недовољно осетљиве (67).

Табела 3. Модификовани Глазгов скор

У току 48 сати од пријема – вредности мерених параметара	
Артеријски РаО ₂	<8,6 kPa
Серумски албумин	<32 g/L
Серуски калцијум	<2,0 mmol/L
Леукоцити	>15x10 ⁹ /L
AST	>200 U/L
LDH	>600 IU/L
Глукоза	>10 mmol/L (ако болесник није дијабетичар)
Плазма уреа	>16 mmol/L
AST-аспартат аминотрансфераза; LDH-лактат дехидрогеназа	

Модификовано из: Гвозденовић М. Вредност протеина акутне фазе у избору хируршког лечења акутног некротичног панкреатитиса. Магистарски рад. Београд 1998.

Према Атланта класификацији (68-70), тежина болести акутног панкреатитиса се класификује као блага, умерено тешка и тешка форма, у зависности од одсуства или присуства отказивања органа и локалних или системских компликација. Умерено тежак акутни панкреатитис има пролазну инсуфицијенцију органа која траје мање од два дана, док тежак акутни панкреатитис је дефинисан присуством перзистентне инсуфицијенције органа ≥ 2 дана. Иако је ревидирана Атланта класификација за акутни панкреатитис једноставна и помаже клиничарима да предвиде исход лечења болесника са акутним панкреатитисом, није у стању да направи разлику између умереног и тешког акутног панкреатитиса пре 48 сати од појаве.

Tabela 4. BISAP скор

B lood urea nitrogen	urea u krvi 25 mg/dL
I mpaired mental status	poremećen mentalni status
S IRS	Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora
A ge	godine starosti > 60
P leural effusion	plućni izliv
* Svaki od parametara skora nosi 1 bod (ukupno 5 bodova)	
0 bodova	mortalitet 0.1%
1 bodova	mortalitet 0.4%
2 bodova	mortalitet 1.6%
3 bodova	mortalitet 3.6%
4 bodova	mortalitet 7.4%
5 bodova	mortalitet 9.5%

Модификовано из: Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. Gut 2008;57:1698–703.

"BISAP" скоринг систем (табела 4) у процени смртности болесника који у првих 24 сата хоспитализације нису имали евидентно попуштање органа, показао је бољу предиктивну способност од АРАСНЕ II скорa (табела 5). Вредност скорa од 3 и више указује на тежак облик болести.

Табела 5. APACHE II

	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
1 Rektalna temperatura (°C)	>41	39-40.9		38-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
2 Srednji arterijski pritisak (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
3 Srčana frekvencija (br/min)	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
4 Frekvencija disanja (br/min)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
5 Isporuka kiseonika (ml./min)	>500	350-499	200-349		<200				
6 PO ₂ (mmHg)					>70	61-70		55-60	<55
7 Arterijski pH	>7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.3-7.49		7.25-7.3	7.15-7.2	<7.15
8 Serumski Na ⁺ (mmol/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
9 Serumski K ⁺ (mmol/L)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
10 Serumski kreatinin (mg/dL)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
11 Hematocrit (%)	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
12 Leukociti (10 ⁹ /mL)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Skor uzrasta									
Godine									Bodovi
<44									0
45-54									2
55-64									3
65-74									5
>75									6
Skor hroničnog zdravstvenog stanja									
Istorija teške organske insuficijencije									Bodovi
Neoperabilni pacijenti *									5
Kritični postoperativni pacijenti *									5
Elektivni postoperativni pacijenti									2
* Pacijenti koji imaju 5 bodova, imaju oboljenje bilo kojeg od sledeće navedenih organa i/ili organskih sistema: jetra (portna hipertenzija, krvareći variksi, ciroza jetre, insuficijencija jetre); KVS (NYHAC klasifikacija); bubrezi (hronična dijaliza); pluća (hronična respiratorna insuficijencija, plućna hipertenzija); imunološki sistem (imunodepresija, radijacija, hemoterapija, AIDS).									

Модификовано из: Banks PA et al. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2379–400.

Прецизни критеријуми који захтевају комбиновање лабораторијских података са клиничким знацима, омогућавају процену тежине акутног панкреатитиса. Међу неколико серумских биохемијских маркера који имају улогу у процени тежине акутног панкреатитиса, одређивање вредности Ц-реактивног протеина (CRP) је најкорисније (66,71-75). Иако до његовог повећања долази касно и врхунац не достиже пре 72 сата након почетка симптома, веома је прецизан и широко доступан. Према смерницама Велике Британије за руковођење АП (76) и *Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002* (77), CRP \geq mg/dL је усвојен као прогностички фактор. *Gardner* и сарадници (78) су показали да старост изнад 70 година је независан фактор ризика за морталитет код пацијената са тешким АП. Пошто је СТ главна основа снимања болесника са АП, препоручује се за процену озбиљности АП (67,79-84). Ревидирани критеријуми за

процену тежине АП укључују СТ налаз присуства и обима некрозе панкреаса и степена перипанкресних запаљенских промена. Иако је ревидирана Атланта класификација је предложила да некроза панкреаса ретко може да се прецизно идентификује током првих неколико дана хоспитализације, СТ налаз нам може помоћи да се одлучимо за посебне мере као што су континуирана регионална артеријска инфузија (CRAI) инхибиторима протеазе и антибиотицима и континуирану хемодијализацију (CHDF) (85-87). Некада се сматрало да контрастни медијум погоршава панкреатитис (88-90), али то је негирано од стране других студија (91,92). Међутим, постоји могућност да интравенски контрастни медијум прошири некрозу панкреаса и погорша оштећење бубрега (88-90). Интензивна интравенска хидратација због интраваскуларне реанимације је важна током и после СТ прегледа. Присутни лекари морају бити свесни могућности да контрастно средство погорша бубрежну дисфункцију повезану са тешким АП. *Leung* и сарадници (61) су показала да СТ индекс тежине је корисно средство у процени озбиљности и исхода АП и супериорније у односу на *Ranson* скор (57) и APACHE II систем бодовања (59-62) у предвиђању исхода АП. Прелиминарна студија је открила да леталитет код пацијената са СТ скором 1 је 3,3%, док је код оних са скором 2 и 3 поена износила 21,9% и 33,3%. Скор СТ ≥ 2 бода је дефинисан као тежак облик АП. Анализа приказа случајева 1337 узастопних болесника са АП у истраживању 2003. године у којем су пацијенти имали више од 5 ставки од 9 прогностичких фактора нових критеријумима, забележено је, да је стопа леталитета оболелих са скором 0 и 1 скоро иста (0,2% vs 0,7%), док је код болесника са скором 2 и 3 бода био веома различит (2,6% vs 11,1%). Стога, нови критеријуми тежине АП су подељени на благи (скор ≤ 2 поена) и тешки АП (скор ≥ 3 поена). На основу ове класификације, стопа смртности од благог АП и тешког АП била је 0,83% и 19,5% (31,33,34).

1.3.8.4 ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

У диференцијалној дијагнози АП треба размотрити следеће болести: 1) перфорације органа, посебно пептичког улкуса, 2) акутни холециститис или билијарну колику, 3) акутни илеус, 4) акутну мезентеричну оклузију, 5) реналну колику, 6) инфаркт

миокарда, 7) дисекантну анеуризму аорте, 8) болести везивног ткива са васкулитисом, 9) пнеумонију и 10) дијабетичну кетоацидозу. Пенетрација пептичког улкуса обично се потврђује рендгенским прегледом горњег абдомена и/или ендоскопијом. Перфорације органа (нпр. улкус дуоденума) потврђују се присуством слободног интраперитонеалног гаса. Може бити тешка диференцијална дијагноза акутног холециститиса и акутног панкреатитиса, јер је у обе болести амилаза повишена. Међутим, бол који потиче од билијарног стабла локализован је више десно и по карактеру је типа колике, а паралитички илеус најчешће не постоји. Ултрасонографија је пресудна у постављању дијагнозе билијарног каменца или акутног холециститиса. Илеус се разликује по карактеристичном болу типа колике, специфичним физичким налазима и резултатима рендгенског нативног прегледа абдомена. У акутној мезентеричној васкуларној оклузији, која се обично догађа у старих и исцрпљених болесника, карактеристична је крвава дијареја, док ангиографија потврђује васкуларну оклузију. Дијабетична кетоацидоза је често праћена абдоминалним болом и повраћањем, а и повишеним нивоом серумске амилазе. Међутим, панкреасна изоамилаза и липаза нису повишене.

1.3.9 ТОК БОЛЕСТИ И КОМПЛИКАЦИЈЕ

Локалне и системске компликације акутног панкреатитиса су бројне. То могу бити флегмона панкреаса, апсцес или псеудоциста, затим панкреасни асцитес, оштећење суседних органа у току некротичног панкреатитиса праћено хеморагијама и тромбозама крвних судова, опструктивног утицаја. Системске компликације укључују: плућне, кардиоваскуларне, хематолошке, бубрежне, метаболичке, масне некрозе удаљених ткива и компликације у вези са централним нервним системом (психозе, масне емболије). Посебно треба истаћи развој респираторног дистрес синдрома у одраслих и могућности развоја дисеминоване интраваскуларне коагулације.

У праћењу акутног панкреатитиса, веома је важно идентификовати оне болеснике код којих постоји повећан ризик од умирања. Да би се проценила тежина акутног панкреатитиса развијени су многи факторски скоринг системи, али их клиничари нису у потпуности прихватили. У последње време најчешће се користе Глазговски критеријуми за процену тежине акутног панкреатитиса. Према овим критеријумима, ако је мање од

три позитивна налаза, онда се ради о лаког или средње тешком облику акутног панкреатитиса. Три или више позитивних налаза добија се у случају тешког акутног панкреатитиса, а шест или више у најтежим случајевима фулминантног панкреатитиса.

Постоји велика потреба за тачним, добрим, једноставним биохемијским тестом на основу кога може да се предвиди исход у болесника са акутним панкреатитисом. У том смислу постоје два маркера који обећавају да ће задовољити ову потребу: серумска гранулоцитна еластаза и уринарни трипсиноген активационог пептид (ТАР) (9,36).

1.3.10 ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Акутни панкреатитис је још увек болест са лошим исходом. Тежак и критичан облик акутног панкреатитиса се по дефиницији одликује дисфункцијом органа (нпр. бубрега, плућна или других система и органа) и појавом некротичног ткива које обухвата најмање 30% укупног ткива панкреаса. Лечење тешког акутног панкреатитиса представља сложен мултидисциплинарни задатак. У почетку болести лечење је конзервативно са циљем да се смири запаљење и спречи настанак инфекције. Најважније је укинути пероралну исхрану и испразнити желудац. Даља исхрана је парентерална. Надокнађују се течности инфузионим растворима, а превентивно су се раније давали антибиотици широког спектра дејства. Оперативно лечење се спроводи у случају појаве инфекције када се инфективно жариште мора одстранити и дренирати. Такође, оперативно се може поставити катетер за перитонеумску лаважу, тј. испирање трбушне дупље.

Код већине болесника (85-90%) болест пролази брзо, обично после 3-7 дана пошто је започета терапија. Терапија је усмерена на редукцију секреције панкреаса и своди се на то да „треба оставити панкреас да мирује“. Конзервативна терапија подразумева давање аналгетика, да би се уклонили болови, давање интравенских течности и колоида ради надокнаде течности и одржавања нормалног интраваскуларног волумена, обустављање пероралне исхране и увођење назогастричне сукције да би се спречило прелажење желудачног садржаја у дуоденум. Употреба назогастричне сукције мора бити селективна, односно није неопходна у третману лакших болесника. Пре неколико деценија хируршко лечење ових болесника се састојало од поновљених отворених

поступака са лапаротомијом, евакуација некрозе и отварањем трбуха. Образложење је било да се елиминише извор системског инфламаторног одговора (SIRS) присутног код ових пацијента, што је раније могуће. Некротични панкреас и перипанкреасно ткиво, међутим, није могло бити евакуисано одједном због ризика од великог крварења. Касније је фаворизована мање обимна операција у комбинацији са затвореном лаважом. Након једне лапаротомије, дренажи се постављају у некротичне шупљине, које су одвојене од абдомена затвореном кесом. Преостало и често не потпуно разграничено некротично ткиво се затим уклања континуираном лаважом наредних дана и недеља. Ово укључује и лечење антибиотикима широког спектра и рано ентерално храњење да би се избегла транслокација бактерија у цревима.

Данас је приступ лечења некротизујућег панкреатитиса, пре свега, нехируршки, због чињенице да системски морбидитет у раном току болести се односи на SIRS и ово стање се не побољша хируршком интервенцијом. Ако се стање пацијента погоршава, долази до настанка септичног стања и тада СТ-скен показује гас у некрози, или се пункцијом некрозе открива раст бактерија у микробиолошким анализама.

Ако инсуфицијенција органа (бубрега, срца, плућа и стомака) и даље постоји, а болеснику се стање не побољша, упркос интензивном третману током две до три недеље, индикувано је уклањање некротичног ткива, чак и ако инфекција некротичног ткива није доказана. Поред инфективног проблема, друге компликације тешког панкреатитиса могу се јавити као разнолика клиничка слика. Крварење се може десити ако дође до ерозије крвног суда и овакво стање захтева снимање или хируршку интервенцију. Ерозија дебелог црева је још једна ретка, али озбиљна компликација која се може десити и која доводи до локалног перитонитиса и сепсе. Најважнији циљ је да се покуша са одлагањем операције, а затим да се минимизира операција. То је довело до тзв. *step-up* приступа са само првим дренажним и другим хируршким дебридманом. Техника која се користи може да зависи од опреме болнице и личне вештине хирурга на дужности, као и анатомске локације панкреасне некрозе. СТ-вођена дренажа је посебно погодна терапијска процедура за пацијенте са некрозом и течном колекцијом која се налази у панкреасном репу. Она је први корак у стратегији ако конзервативни третман не успе. СТ-вођено пласирање дрена у некротично ткиво има за циљ да контролише сепсу и ослобађа притисак у

некротичној шупљини. Код једне трећине болесника то доводи до декомпресије и побољшања и отклања потребу за хируршком некректомијом.

У случају прогресивног погоршања, операција и даље треба да се врши (14). Минимално инвазивна некректомија често омогућава изостављање отвореног дебридмана. То је од кључног значаја за микробиолошке анализе за оптимизацију антибиотске терапије у даљем току лечења.

Крварење је најопаснија компликација свих интервенција. Ако дође до озбиљног крварења, то захтева лапаротомију. Све минимално инвазивне процедуре могу изазвати акутну бактеријемiju са погоршањем стања болесника или хируршку трауму у суседном органу, која захтева поново лапаротомију. У циљу смањења системских повреда и морбидитета, неколико техника са минималним приступом су развијене. Минимални инвазивни приступи су доказали да су супериорнији у односу на лапаротомију.

Видео-асистирана ретроперитонеална некректомија са минималним прилазом је техника погодна за пацијенте са некрозом и колекцијама течности. Приступ је преко ретроперитонеалног простора и на тај начин се избегава ширење зараженог некротичног ткива у трбушну дупљу. Када се приступа са леве стране важно је да се поштеди слезина, леви бубрег и дебело црево. Дилатацијоним приступом некрози, постиже се да се убаци лапароскоп, а потом да се изврши циљана евакуација некротичних маса са постављањем два дрена у очишћену шупљину. Ова техника има предност минималне хируршке трауме и бржег лечење због смањеног системског терета. Она избегава ширење некротичног материјала и бактерија у абдоминалну дупљу и омогућава лаку поновну некректомију у случају недовољне евакуације.

Лапароскопска трансгастропанкреатична-гастростомија је техника погодна за болеснике са добро дефинисаним цистама, које се јављају код болесника са псеудоцистама и код некрозе панкреаса која је *walled off* након неколико недеља конзервативног третмана. За операцију се болесник ставља у лежећи положај. Пре отварања предњег трбушног зида, најбоља локализација, да би отворили колекцију, одређује се интраоперативном сонографијом. Ова техника омогућава дебридман и смањује притисак и количину накупљене течности и самим тим омогућава да се болесник опорави од акутног панкреатитиса. Након 6 недеља резови су једва видљиви.

Тајминг операције је од великог значаја. Зато је и препорука да се болесници са тешким АР буду третирани у специјализованим центрима, поготово они који захтевају интервенцију интервентног радиолога, ендскопску или хируршку интервенцију.

У првој недељи акутног панкреатитиса, није лако разликовати здраво ткиво од некротичног материјала. Насупрот томе, 3-4 недеље после почетка панкреатитиса, јасније се уочава разлика између некротички измењеног и здравог ткива и знатно је лакше одвајање некротичних маса са мање ризика да се изазове крварење. Одлагање операције је кључни елемент да би се избегло непотребно уклањање одрживог панкреасног ткива и повезано је са смањеним морбидитетом и морталитетом. Што је мање здравог ткива уклоњено, више је очувана функција панкреаса. Болесници често развијају предиабетес и/или дијабетес мелитус (ДМ) након отпуста из болнице, и имају двоструко већи ризик оболевања од ДМ у првих 5 година (92).

Против бола се примењују аналгетици (меперидин, ретантин итд). Морфин је контраиндикуван, јер повећава тонус Оддијевог сфинктера.

Лекови који „стављају панкреас у мировање" могу се поделити у две групе: лекови који селективно смањују лучење хлороводоничне киселине, какви су блокатори H_2 рецептора и они који смањују лучење хлороводоничне киселине и секрецију егзокриног дела панкреаса-глукагон, калцитонин, соматостатин и његови аналози.

Раније су антибиотици препоручивани због могућих секундарних инфекција некротичног панкреасног ткива (флегмона, апсцес, псеудоциста) или инфекције опструисаних билијарних водова (холангитис, холециститис). Болеснику са благим или умереним панкреатитисом обично је довољна терапија интравенским течностима, гладовање и евентуална назогастрина сукција у току 2-4 дана. Дијета се примењује 3-6 дана од почетка болести. Болесник са тешким обликом панкреатитиса обичино захтева давање великих количина течности и посебну пажњу, због могућих тешких компликација.

Најновије препоруке у лечењу АР су да интравенска антибиотска профилакса није индикувана у превенцији инфективних компликација акутног панкреатитиса. Скорашње мета анализе нису дале доказа да подрже рутинску антибиотску профилаксу. Интравенска примена антибиотика требало би да буде примењена у случају суспектне инфекције некротизирајућег панкреатитиса.

Селективна деконтаминација желуца је показала неке користи у превенцији инфективних компликација, али су потребна додатна истраживања. Назогастрична сонда је показала одређене користи у превенцији инфективних компликација код АП, али су такође потребна додатна истраживања. Пробиотска профилакса није препоручена у превенцији инфективних компликација у АП. Постоји огромна количина варијација у типу и дозирању пробиотика. Код болесника са тешким АП примена пробиотика није превенирала инфективне компликације, али је смањила морталитет.

Орална исхрана у благом панкреатитису, требало би да буде успостављена одмах након што се смањи абдоминални бол и побољшају маркери упале. Није неопходно да се чека лабораторијско побољшање или смањење бола пре него што се започне са оралном исхраном. Истраживања су показала да одмах започета орална исхрана, нормална дијета, смањује останак у болници 4-6 дана. Орална исхрана може бити започета са пуном чврстом дијетом и нема потребе да се чека нормализација нивоа липаза пре започињања оралне исхране. Назоентерална исхрана би требало да буде примарна исхрана код болесника са тешким обликом АП. Две мета анализе су доказале да ентерална исхрана у поређењу са парентералном нутрицијом смањује појаву системских инфекција, мултиорганског затајивања, потребе за хируршком интервенцијом и морталитет. Било основне или полимерне формуле ентералне исхране се могу користити у АП. Скорашње мета анализе закључиле су да не постоји специфични тип ентералне исхране који побољшава исход у АП. Ентерална исхрана може бити администрирана назојејунално или назогастрично. Ипак, показано је да је назогастрична исхрана лакша и сигурнија. Парентерална исхрана може бити употребљена у АП као терапија другог избора, ако назојејунална исхрана није толерисана. Парентерална исхрана требала би бити започета када нутритивни циљеви не могу бити постигнути са оралном и ентералном исхраном. Код болесника са акутним панкреатитисом насталим због каменаца у жучној кесици и заједничком билијарном воду, може се урадити ERCP и папилотомија у току ERCP-а, а што доводи до драстичног побољшања клиничке слике болести (9,93).

ERCP није индикован у предиктованом средњем и тешком билијарном панкреатитису без холангитиса, али је зато права индикација у билијарном панкреатитису са опструкцијом холедохуса, а такође и код болесника са билијарним панкреатитисом и холангитисом,

Ургентни ERCP (у првих 24h) је потребно урадити код болесника са акутним холангитисом. За сада, нема довољно података који се тичу оптималног времена ERCP код болесника са билијарним панкреатитисом без холангитиса.

MRCP и EUS могу превенирати број ERCP-а који би били изведени на темељу суспектне холедохолитијазе код болесника са билијарним панкреатитисом без холангитиса. EUS је супериорнија од MRCP у доказивању присуства малих (мањих од 5 мм) калкулуса, али је MRCP мање инвазивна, мање зависна од извршиоца. Због тога у клиничкој пракси нема јасне супериорности ни MRCP ни EUS.

1.4 ИНТРААБДОМИНАЛНИ ПРИТИСАК

Интраабдоминални притисак (ИАП) је функција односа акумулације течности унутар абдоминалне шупљине и комплијансе абдомена. Крива притисак-волумен за абдоминалну шупљину није праволинијска (94). Услед опадања комплијансе абдомена, док се течност постепено накупља у перитонеалној дупљи, као исход има брже повећање и већу вредност ИАП-а. Повишен ИАП или ИАХ, Светска асоцијација за ACS (акутни компартмент синдром) (WSACS) дефинисала је као продужено или понављано патолошко повишење ИАП изнад 12 mmHg (95).

Абдоминални компартмент синдром дефинисан је као продужено повишење ИАП изнад 20 mmHg у комбинацији са новонасталом развијеном органском дисфункцијом (96). Он подразумева, поред ИАП изнад 12 mmHg, присуство и једног или више од следећих клиничких знакова: олигурије, повишеног плућног притиска, хипоксије, смањења срчаног *output*-а, хипотензије или ацидозе (97). Описана су три различита типа ACS-а: примарни, секундарни и рекурентни (95,96). Примарни ACS узрокован је патолошким процесом у абдоинопелвичној регији и обухвата већину болесника са ACS-ом. Секундарни ACS узрокован је патолошким стањима која не воде порекло из овог региона, а најчешће је везан за надокнаду велике количине течности код опекотина или у тешкој сепси, као и у другим стањима која захтевају већу супституцију течности и електролита. Рекурентни ACS представља стање у коме долази до поновног ACS -а по излечењу примарног или секундарног. Нормалне

вредности ИАП-а крећу се око 6,5 mmHg и варирају током респираторног циклуса, а расту са повећањем индекса телесне масе. *Burch* и сарадници (98) дефинисали су градусни систем за ИАХ: степен I (7,5–11 mmHg), степен II (11–18 mmHg), степен III (18–25 mmHg) и степен IV (> 25 mmHg). Касније, *WSACS* је модификовала овај градусни систем са намером да повећа његову клиничку сензитивност на следећи начин: степен I: ИАП 12–15 mmHg; степен II: ИАП 16–20 mmHg; степен III: ИАП 21–25 mmHg; и степен IV: ИАП > 25 mmHg (99). Развој ИАХ-а може бити: хиперакутни (раст ИАП-а у току неколико секунди или минута као резултат смејања, кашља, наглог напињања, кијања, дефекације или физичке активности), акутни (раст ИАП-а у току неколико часова као резултат трауме, интраабдоминалног крварења, а може довести до брзог развоја ACS-а), субакутни (раст ИАП-а у току неколико дана; етиолошки разноврстан и најчешћи код болесника) (100,101) и хронични (раст ИАП-а током неколико месеци (трудноћа) или година (морбидна гојазност); неки аутори га сматрају узроком прееклампсије; у ретким случајевима доводи до ACS-а, уколико не дође до акутизације) (102). Важну улогу има и абдоминални перфузиони притисак (АПП). Он се чини добрим показатељем висцералне перфузије и времена у којем треба реаговати адекватним терапијским процедурама и/или реанимацијом. Он представља разлику средњег артеријског притиска (САП) и ИАП-а, а показао се као најбољи самостални параметар у процени преживљавања болесника са ИАХ-ом и АКЦ-ом. Уколико је мањи од 50 mmHg, АПП представља апсолутну индикацију за декомпресију (99,103,104).

1.4.1 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА

У досадашњој литератури нема пуно података о инциденцији и преваленцији ИАХ-а и ACS-а. То је због непрепознавања овог ентитета и/или недовољне евалуације болесника погођених овим поремећајем, као и великог број студија које се углавном баве приказом болесника. Тачна инциденција ACS-а још није верификована, али је јасно да се повећава у појединим популационим групама, као што су болесници са тупим или пенетрантним повредама абдомена, ратним

повредама абдомена, руптуром абдоминалне анеуризме аорте, ретроперитонеалним крварењем, пнеумоперитонеумом, малигнитетима, панкреатитисом, масивним асцитом, трансплантацијом јетре, итд. (105). У једној од најранијих проспективних студија са серијом од 145 болесника који су идентификовани као ризична група за настанак ACS -а, објављена је инциденција од 14% (106). У новијој мултицентричној студији са 265 узастопних болесника примљених у различитим јединицама интензивне неге, објављено је да је 32,1% ове популације имало ИАХ а 4,2% ACS (107). По досадашњим објављеним резултатима, у САД-у број болесника са ACS-ом примљених у јединице неге за трауму износи од 5% до 15%, а 1% у свеобухватним пријемима услед трауме (108). Морбидитет и морталитет код ACS-а приписује се његовим ефектима на органске системе. Због тога, ACS има висок морталитет и поред лечења. Такође, постојање ACS -а код болесника обично је последица тешких повреда или обољења, које за собом носе висок морталитет и морбидитет. У појединим студијама морталитет оболелих од ACS износи и до 67% (109,110). Рекурентни ACS носи још већи морталитет (99).

1.4.2 ЕТИОЛОГИЈА ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА

Било који поремећај или абнормалност која подиже притисак унутар абдоминалне шупљине може индуковати ИАХ. Слично компартмент синдрому у екстремитетима, до ACS -а долази када је ИАП превисок. Иста или слична стања код различитих болесника не морају довести до ACS-а. Три типа ACS -а имају различите, а понекад преклапајуће узроке (106,108,109). Повишени ИАП тешко је открити, јер његово мерење не представља основно и рутинско испитивање. Због тога, постојање одређених фактора ризика захтева оправдано и тачно мерење ИАП-а код таквих болесника (110,111). У случају постојања два или више фактора ризика од ИАХ/ ACS -а, треба предузети основно мерење ИАП-а. Ако се утврди постојање ИАП-а већег од 12 mmHg, треба га серијски мерити све до побољшања стања болесника (110).

1.4.3 ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА

Поред етиолошких чинилаца, горе наведених, најчешћи узрок ИАХ-а је тупа абдоминална повреда са интраабдоминалним крварењем због спленичног, хепатичног или мезентеријалног оштећења (112,113). Тампонада и хируршка паковања у абдомену ради контроле крварења, такође, могу повећати притисак у перитонеалном простору (114). На крају, дистензија црева, као последица хиповолемичног шока и велика надокнада волумена, представља важан узрок ИАХ-а и последичног АС-а код трауматизованих болесника. У стањима шока, под утицајем симпатичког нервног система долази до вазоконстрикције у крвним судовима коже, мишића, бубрега и гастроинтестиналног тракта, чиме се крв усмерава ка срцу и централном нервном систему. Редистрибуција крви из гастроинтестиналног тракта узрокује ћелијску хипоксију у овом ткиву, пре свега у цревима. Последице ове хипоксије су ослобађање цитокина, стварање слободних кисеоничних радикала и смањење ћелијске производње АТП-а. Све ово је одговорно за настанак позитивне повратне спреге, која карактерише патогенезу ИАХ-а и АС-а (115,116). Као одговор на оштећење ткива услед хипоксије настаје ослобађање проинфламаторних цитокина (107). Они доводе до вазодилатације, повећавају капиларну пропустљивост, што води настанку едема. Током овога, као и после ћелијске реперфузије, долази до стварања слободних кисеоничних радикала, који доводе до оштећења ћелијских мембрана, што узрокује даље ослобађање цитокина који даље стимулишу ослобађање кисеоничних радикала (117). Са друге стране, слаба испорука кисеоника ткивима доводи до смањене производње АТП-а, што погађа Na^+/K^+ пумпу, чија активност је неопходна за интраћелијску регулацију електролита. Натријум улази у ћелију и за собом повлачи воду, са последичним бубрењем ћелија, губљењем интегритета ћелијске мембране и даљим продубљивањем запаљенског процеса. Запаљење брзо доводи до едема, а повећање едема у цревима, надаље, узрокује подизање ИАП-а. Како ИАП расте, интестинална перфузија слаби, а редослед догађаја, ћелијска хипоксија, ћелијска смрт, запаљење и едем настављају се несмањеним интензитетом (116). Неки аутори (118,119) за развој ИАХ-а и АС-а наводе већи значај накнадне реперфузије код ефекта исхемија/реперфузија, него примарног оштећења и примарне исхемије

(120). Почетни развој едема црева и ацидозе у мукози црева појачава надокнада течности и електролита, рецимо, у току саме операције. Ова надокнада течности још више подиже ИАП, и даље смањујући интестиналну перфузију, са још већим ослобађањем проинфламаторних медијатора и оштећењем цревне баријере. Ово омогућује транслокацију цревних бактерија кроз зид црева у спланхничну циркулацију и сам перитонеални простор. Повишен ИАП и настало запаљење доводе до оштећења органа са њиховим попуштањем, односно развојем ACS-а. Интестинална исхемија игра важну улогу у хипотези „два атака“ за развој синдрома мултипле органске дисфункције (MODS) (113). По овој теорији, иницијално трауматско оштећење почетни је догађај „првог атака“, који доводи до развоја лаког синдрома системског инфламаторног одговора (SIRS). Ово стање представља нормалну, физиолошку реакцију организма за стрес. Међутим, било какав следећи „други атак“ доводи до појачаног SIRS-а, који је штетан и веома брзо може довести до MODS-а. У животињским моделима ACS-а, транслокација цревних бактерија у лимфни систем, као последица цревне исхемије, може проузроковати ослобађање проинфламаторних цитокина што може довести до „другог атака“ (116).

1.4.4 СИСТЕМСКЕ МАНИФЕСТАЦИЈЕ ПОВЕЋАНОГ ИНТРААБДОМИНАЛНОГ ПРИТИСКА

Повећањем вредности абдоминалног притиска расте и вероватноћа од неповољног догађаја и попуштања органа. Генерално, прихваћено је да ИАП већи од 25 mmHg доводи болеснике до већег ризика од настанка синдрома мултиплог органског попуштања (MOFS) и ACS -а. Такође, вероватноћа од настанка MOFS-а је већа, а за преживљавање мања када је АПП у распону 50–70 mmHg (120,121). Повећан ИАП доводи до дисфункције респираторног, кардиоваскуларног, уринарног, централног нервног система, као и до дисфункције трбушног зида (122).

1.4.4.1 РЕСПИРАТОРНА ДИСФУНКЦИЈА

Повећан ИАП доводи до подизања дијафрагме са редукцијом статичке и динамичке плућне комплијансе (109). Тотални плућни капацитет, резидуални волумен и функционални резидуални капацитет смањени су и доводе до поремећаја вентилације, перфузије што резултира хиповентилацијом. Помоћна дисајна мускулатура помаже у респирацији, а често је неопходна механичка вентилација за регулисање хипоксије и хиперкапније. Ове промене догађају се са порастом ИАП-а изнад 15 mmHg (98,10). Подизањем дијафрагме, повећава се и интраторакални притисак, доводећи до повећања притиска у плућним артеријама, самостално, а и као последица хипоксичне плућне вазоконстрикције. Повећани интраторакални притисак доводи до директне компресије плућног паренхима и крвних судова плућа што, са своје стране, смањује плућну комплијансу и, такође, ремети лимфну дренажу плућа. Све ово може имати за последицу акутни респираторни дистрес синдром (ARDS), док нагли пораст ИАП-а може довести до акутне респираторне инсуфицијенције (106,109).

1.4.4.2 КАРДИОВАСКУЛАРНА ДИСФУНКЦИЈА

Кардиоваскуларни систем погођен је смањењем венског прилива срцу, због компресије доње шупље вене и вене порте високим притиском у перитонеалном простору. Поред тога, смањење срчаног *output*-а егзацербирано је евентуалном хиповолемијом. *Afterload* је повећан због механичке компресије васкуларних одељака и вазоконстрикције артериола (107). Ове промене доводе до смањења ејекционе фракције, са компензаторним убрзањем срчаног рада, а запажају се када је ИАП 10 mmHg или више. Повећане вредности интраторакалног притиска доводе до компресије срца и смањења енд-дијастолног волумена. Показано је да болесници са хиповолемијом развијају смањење срчаног *output*-а са нижим вредностима ИАП-а, него нормоволемични болесници. Надокнада волумена, код болесника са ниским и средњим вредностима ИАП-а, доводи до повећања венског прилива срцу, што може да има протективни ефекат (100). Значајних хемодинамских промена има уколико је

вредност ИАП-а изнад 20 mmHg, када долази до значајног пораста централног венског и плућног артеријског притиска (106). Услед повећања ИАП-а, хемодинамика у доњим екстремитетима је, такође, поремећена. Феморални венски притисак повећава се, што доводи до стварања периферних едема и представља ризик од развоја дубоке венске тромбозе (100,107).

1.4.4.3 БУБРЕЖНА ДИСФУНКЦИЈА

Повећавање ИАП-а удружено је са постепеним снижењем реналног протока плазме и гломеруларне филтрације (119). Опадање уринарног *output*-а до олигурије и анурије је бубрежна манифестација АСS, иако је крвни притисак нормалан (116). Олигурија се запажа када је ИАП од 15–20 mmHg, а притисак већи од 30 mmHg води ка анурији (109). Забележено је да су при ИАП-у од 20 mmHg бубрежни проток плазме и гломеруларна филтрација за 25% нижи од вредности мерених при ИАП-у од 0 mmHg, а бубрежна васкуларна резистенција је 15 пута већа од системске (97). Такође, забележен је смањен уринарни *output* за 65% код повређених болесника са ИАП-ом изнад 25 mmHg, а 100% код оних са притиском изнад 35 mmHg (95). Механизми који доводе до ових поремећаја различити су. Активација симпатичког нервног система услед примарног оштећења има удела у снижењу крвног протока кроз бубреге. Сам притисак у абдомену снижава прилив крви ка бубрезима, а повишава притисак у бубрежним венама. Ови удружени чиниоци прогресивно снижавају бубрежни проток плазме и гломеруларну филтрацију што доводи до повећаног лучења ренина, ангиотензина и алдостерона. Ово све представља зачарани круг (97). Компресија уретера не би требало да буде фактор који значајно доприноси бубрежној дисфункцији, јер апликација стентова није довела до побољшања у бубрежној функцији код болесника са АСS-ом (109).

1.4.4.4 ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА И ХЕПАТИЧНА ДИСФУНКЦИЈА

Од свих органских система, овај систем је најосетљивији на пораст ИАП-а. Смањење у мезентеричном протоку крви догађа се када ИАП износи свега 10 mmHg (123). Доказано је смањење крвног протока у свим интраабдоминалним и ретроперитонеалним органима изузев надбубрежне жлезде, као резултат повећаног ИАП-а. При ИАП-у од 40 mmHg, проток крви кроз трункус целијакус снижен је за више од 43%, а кроз горњу мезентеричну артерију за више од 69%. Метаболичке промене у цревима, као што је ацидоза и смањена интестинална оксигенација, присутне су при ИАП-у од 15 mmHg (99). Оштећена цревна перфузија, са стварањем едема у цревима и оштећењем ћелијске мукозне баријере, има несумњиву улогу у бактеријској транслокацији, што може довести до септичних компликација удружених са органским оштећењима и органским попуштањем (106). Доказано је да ИАХ од 20 до 25 mmHg, у трајању од 60 минута, доводи до повећања бактеријске транслокације. Негативни ефекти ИАХ-а над хепатичном артеријом, венном порте и микроциркулаторним поремећајима у јетри описани су при ИАП-у од 20 mmHg и више. До овога доводи компресија саме јетре, њених крвних судова и вена при њиховом проласку кроз дијафрагму. Повишени притисак у јетриним венама има за резултат повећан проток крви кроз систем вене азигос (104).

1.4.4.5 ДИСФУНКЦИЈА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Пораст интракранијалног притиска (ИКП) са повишењем ИАП-а показан је на хуманим и животињским моделима. Претпоставља се да је овај поремећај независан од кардиопулмоналне функције и да примарно зависи од повећања централног венског и плеуралног притиска. Потврђено је да повишење интраторакалног притиска снижава венски повратак крви из кранијума и смањује венски церебрални проток крви. Абдоминална декомпресија доводи до нормализације ИКП-а (99,106,109).

1.4.4.6 ДИСФУНКЦИЈА ТРБУШНОГ ЗИДА

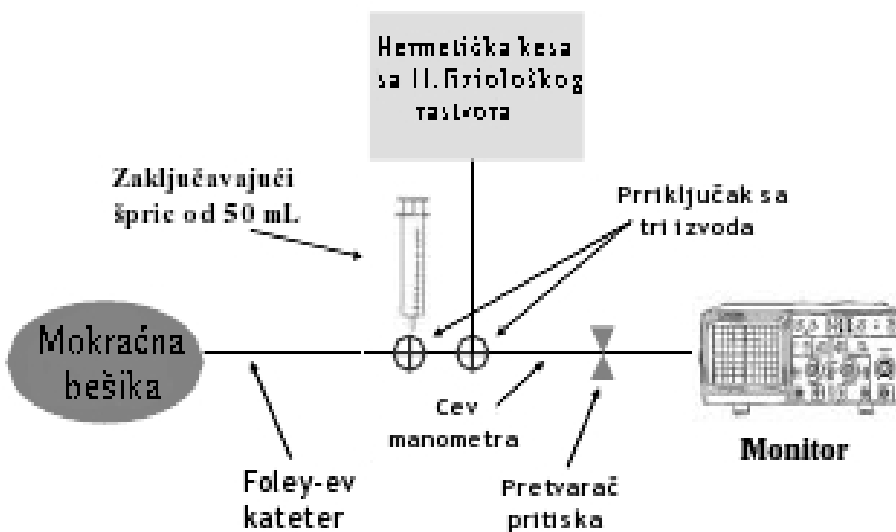
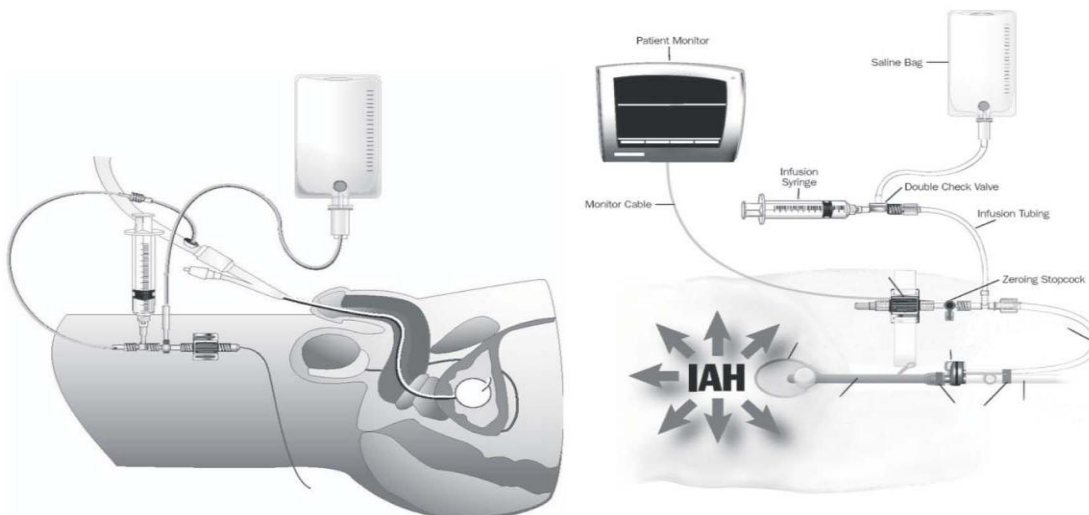
Висцерални едем, хируршке процедуре са примарним затварањем абдомена и слободна течност у абдомену доприносе дистензији абдомена и смањују комплијансу трбушног зида. Повећан притисак у абдомену смањује доток крви трбушном зиду. Едем предњег трбушног зида услед овога, као и надокнаде течности због шокног стања, такође, доводе до смањења комплијансе абдомена. У једној студији објављено је смањење крвног протока кроз прави трбушни мишић за 58% при ИАП-у од 10 mmHg, што може да објасни спорије зарастање ожиљка од лапаротомије, високи степен фасцијалне дехисценције и предиспозицију за развој некротизирајућег фасцитиса код болесника са ACS-ом чији је абдомен затворен под тензијом (99,106,109,120).

1.4.5 ДИЈАГНОЗА ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА

Абдоминални компартмент синдром постоји уколико је ИАХ-а удружена са органском дисфункцијом, која је реверзибилна на абдоминалну декомпресију. Неки аутори сматрају да је респираторна дисфункција једна од најранијих манифестација ACS -а (106). Присутна је прогресивна хипоксија и хиперкапнија, а на радиографији плућа може се видети подизање хемидијафрагми са смањењем волумена плућа. Хемодинамски показатељи обухватају тахикардију, хипотензију, нормалан или повишен централни венски притисак, смањен срчани *output* и повећану системску и плућну васкуларну резистенцију. Могу се наћи отоци потколеница, а некада су присутни знакови дубоке венске тромбозе (106,109). Ренална дисфункција манифестује се олигуријом и ануријом, што се испољава азотемијом. Некада, на почетку развоја ACS -а, рани и једини знак може бити олигурија (97). Спланхнична исхемија погађа не само метаболизам јетре, већ омогућава транслокацију ендотоксина и бактерија кроз исхемичну мукозну цревну баријеру, што доводи до активације и/или реактивације имунског система, са развојем SIRS-а и септичног

синдрома са њиховим клиничким карактеристикама (124,125). Клиничка потврда ИАХ-а и АСХ-а захтева мерење ИАП-а. Овде треба напоменути да клинички јасна ИАХ-а може бити присутна без очигледне абдоминалне дистензије (109). Мерење ИАП-а може се обавити директним (интраперитонеални катетер спојен на трансдјусер или манометар, сличан инструменту за лапароскопију) и индиректним методама (преко мокраћне бешике, ректално, утерусно, преко доње вене каве, желуца, које су једноставније и брже) (126). Без обзира на то који се метод користи, мерење ИАП-а требало би обавити на крају експиријума, у лежећем положају, када је осигурана потпуна релаксација мишића трбушног зида, са избежареним и нулованим трансдјусером на средњој аксиларној линији (109). Мерење ИАП-а кроз мокраћну бешику данас је у широкој употреби, а први су ову методу описали Крон и сарадници (109). Поступак обухвата пуњење празне, дрениране мокраћне бешике са 50–100 mL физиолошког раствора и клемовање катетера одмах дистално од дела за аспирацију. Убацује се 16-то калибарска игла у део за аспирацију, која се везује за претварачки систем који мери притисак у бешици (слика 1). Метод се показао као лак, брз и јефтин за извођење. Алтернативни начин за мерење ИАП-а кроз мокраћну бешику је да се уместо спајања Фолеу-вог катетера за трансдјусер притиска после клемовања катетера и инстилације стерилног изотоничког физиолошког раствора, цев катетера једноставно вертикално подигне изнад пубичне симфизе под углом од 90° у односу на карлицу болесника. Тада се катетер отклемује, а раздаљина између нулте тачке пубичне симфизе и горња граница стуба течности у катетерској цеви забележе се ($1,36 \text{ cm H}_2\text{O} = 1 \text{ mmHg}$) (116). Неке студије показале су да притисак у мокраћној бешици не показује актуелну вредност ИАП-а, те се предлажу даља истраживања која ће омогућити проналажење бољег начина за тачно мерење истог (127). У случају да не постоји могућност пласирања катетера у мокраћну бешику, услед њене трауме, пелвичног хематома итд, ИАП се може мерити езофагеалним балон катетером пласираним у желудац, и спојеним за манометар или за трансдјусер са мерачем притиска (109).

Сл. 1 – Мерење интраабдоминалног притиска кроз мокраћну бешику



1.4.6 ЛЕЧЕЊЕ ИНТРААБДОМИНАЛНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ И АБДОМИНАЛНОГ КОМПАРТМЕНТ СИНДРОМА

Развој ACS-a је стање са високим морталитетом, а удружено је са развојем SIRS-a и MOFS-a (96). Основни принципи лечења ACS-a су: превенција, рано препознавање и правовремено реаговање адекватним процедурама, како конзервативним, тако и инвазивним, у смислу декомпресивне лапаротомије или перкутане дренаже. Најранији и потенцијално најефектнији начин за спречавање овог

поремећаја је препознавање болесника са ризиком и спровођење раних интервенција намењених да минимализују шансу за развој ИАХ-а. Примарно, о овим поступцима одлучује се током лапаротомије. Они обухватају одлучивање о могућем прекиду операције због постојања великих неоперабилних поремећаја код болесника (хипотермија, ацидоза, коагулопатија), као и методе затварања абдомена (109). Болесници подвргнути лапаротомији због тешке абдоминалне трауме имају висок ризик од развоја ИАХ/ ACS-а после оперативног захвата (128). Озбиљан ризик представља покушај да се овако тешки болесници хируршки збрину у једном акту, јер тај покушај може довести до смртоносне тријаде: хипотермије, ацидозе и коагулопатије. Уместо тога, неконтролисано крварење зауставља се привременом тампонадом, девитализовано ткиво се ресецира, а оштећена црева се одстрањују. Болесници се смештају у јединицу интензивне неге, где је потребна одговарајућа терапија и оптимална надокнада течности и електролита, а дефинитивне хируршке процедуре се одлажу до побољшања општег стања. Овај поступак се спроводи код 10% тешко повређених болесника подвргнутих лапаротомији (107). Крварење у ретроперитонеуму, едем црева и велика надокнада течности и електролита чини ове болеснике високоризичним за развој ИАХ/ ACS-а, уколико се код њих обави дефинитивно затварање абдомена. Овде се налази на проблем код болесника који активно крваре, где постоји потреба постизања притиска ради тампонаде, а да се избегне повећање ИАП-а (98). Постоје многобројне методе које обезбеђују привремено нетензионо абдоминално затварање, односно покривање садржаја абдомена. Широко заступљена метода је тзв. „Богота кеса“ за покривање абдомена коју је први пут применио Лондони у Боготи (107,129). Стерилисана тролитарска генитоуринарна кеса пришивена је преко отворене ране абдомена и ствара релативно непропустан транспарентни покривач. Поред овога, привремено нетензионо затварање предњег трбушног зида изводи се употребом синтетичких материјала – апсорптивних и неапсорптивних мрежица, пластичном фолијом „zipper“ системима и повидон јодом-импрегнираним пластичним адхезивним покривачем (96,98, 121,128). Последњих година, вакуум хируршко паковање постаје популарно као метода нетензионог затварања абдомена (107). Неопходно је пажљиво праћење виталних параметара болесника, кардиоваскуларна, респираторна и биохемијска обрада, одређивање лактата, базног дефицита и мерење рН желудачне слузокоже, уз оптималну надокнаду течности и електролита (106). Претерана и пролонгирана

надокнада течности може узроковати повећање цревног едема, дистензију црева и асцит, доводећи до зачараног круга са повећањем ИАП-а и развојем ACS-а (130). Притисак у мокраћној бешици који рефлектује ИАП, потребно је континуирано мерити, свака два сата код ризичних болесника (131). Једноставне методе које могу довести до снижења ИАП-а морају се, такође, узети у обзир. То су назогастрична декомпресија и решавање евентуалне опстипације. Уколико седација болесника не да добре резултате, може се покушати са неуромускуларном блокадом, која може за резултат имати релаксацију мишића трбушног зида и побољшање перфузије органа (129). Примена лаксатива, прокинетика и диуретика може да буде корисна (107). Неки аутори објављују снижење ИАП-а код болесника са тешким обликом акутног панкреатитиса после континуиране веновенске хемофилтрације. Ти болесници не развијају органску дисфункцију (95). Минимално инвазивне процедуре, као што су лапароскопска декомпресија или перкутана дренажа колекција течности, крви, ваздуха, гноја, радиолошки вођена, такође су у примени (98,107). Перзистентно повећан ИАП, рефрактаран на предузете мере, са евидентном органском дисфункцијом, оправдава хируршку абдоминалну декомпресију (111) или перкутану дренажу под рендгеном.

Не постоји јасан консензус о вредности ИАП-а за коју би требало извршити хируршку декомпресију. Ова процедура мора бити изведена на време, пре него што се развију исхемична висцерална и органска оштећења. Неки аутори сматрају да хируршку декомпресију захтевају болесници чији је ИАП изнад 25 mmHg, док они са притиском вишим од 35 mmHg поред хируршке декомпресије захтевају и реексплорацију (96). Други аутори сматрају притисак виши од 30 mmHg индикацијом за обавезну хируршку декомпресију. Зависно од етиологије ACS-а, примарно затварање абдомена не би требало применити и абдомен би требало оставити отвореним, примењујући неку претходно наведену нетензиону методу затварања трбушног зида (96,98,107,121,128). Болесници који су подвргнути декомпресивној лапаротомији, по дефиницији су под ризиком од рекурентног ACS-а и код таквих требало би имати у виду извођење реексплорације и етапно затварање абдомена (106).

Хируршка декомпресија абдомена обично доводи до повећања плућне комплијансе, са брзом нормализацијом хипоксије и хиперкапније. Брзо долази до

диурезе и често се развија полиурија. Такође, долази до побољшања срчаних индекса и општег стања болесника. Рана хируршка декомпресија доводи до побољшања органских дисфункција код 80% болесника, али, упркос овоме, у неким студијама средње преживљавање износи само 53% (97). У случају развоја рекурентног ACS-а код болесника са отвореним абдоменом, по неким подацима из литературе, овај облик ACS -а удружен је са морталитетом од 100% (96). Међутим, зависно од тежине и трајања ACS-а, декомпресија може бити удружена са бројним нежељеним ефектима. Пад системске васкуларне резистенције може довести до развоја нагле дубоке хипотензије са срчаним застојем (115). Нагло повећање плућне комплијансе са порастом минутног волумена може довести до респираторне алкалозе (106). Након учињене декомпресије може доћи до значајног преласка анаеробних продуката из исхемичних подручја у системску циркулацију што, са своје стране, може довести до појаве срчаних аритмија, срчаног застоја и метаболичке ацидозе (106,107,115). Овај реперфузијски синдром може се спречити давањем раствора манитола и бикарбоната болесницима након декомпресивне лапаротомије.

2. ХИПОТЕЗЕ

1. Интраабдоминални притисак изнад 20 mmHg у континуираном трајању од три дана (72 часа) доводи до развоја компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом.
2. Постоји позитивна корелација између вредности интраабдоминалног притиска и степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива код особа са акутним панкреатитисом.
3. Болесници код којих је дошло до развоја компартмент синдрома имају већи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива.
4. Повишене вредности интраабдоминалног притиска, тежи степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и постојање системских компликација акутног панкреатитиса су повезани са лошијим исходом лечења акутног панкреатитиса.
5. Мортелов скор (модификовани CTSI) има већу предиктивну вредност за процену исхода лечења акутног панкреатитиса у односу на Балтазаров скор.

3. ЦИЉЕВИ

Основни циљ истраживања је испитивање утицаја интраабдоминалног притиска на степен некрозе панкреаса код болесника са акутним панкреатитисом. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Одређивање граничне вредности и дужине трајања повишеног интраабдоминалног притиска при којима долази до развоја компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом.
2. Процена степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива у зависности од вредности интраабдоминалног притиска.
3. Процена степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива у зависности од постојања компартмент синдрома код болесника са акутним панкреатитисом.
4. Анализа утицаја вредности интраабдоминалног притиска, степена некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива, као и системских компликација акутног панкреатитиса (оштећења удаљених органа и органских система) на исход лечења акутног панкреатитиса.
5. Анализа предиктивне вредности Балтазаровог и Мортеловог скорa за процену исхода лечења акутног панкреатитиса.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

4.1 ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

Ово истраживање је спроведено као клиничка, опсервациона, ретроспективно/проспективна аналитичка студија.

4.2 ПОПУЛАЦИЈА

Истраживање је обухватило 80 болесника оба пола оболелих од акутног панкреатитиса. Стање свих болесника је праћено од почетка до краја лечења. Узорковање за испитивање се обављало по принципу „згодног“ узорка - уз задовољење свих критеријума за укључење у студију и непостојање ни једног искључујућег критеријума.

Критеријуми за укључивање болесника:

- болесници са тешком формом акутног панкреатитиса: позитиван биохемијски синдром инфламације панкреаса и УЗ/ЦТ налаз који указује на едематозан панкреас
- вредност интраабдоминалног притиска која је једнак или виши од 12 mmHg и
- постојање дисфункције најмање једног органског система (плућна инсуфицијенција, бубрежна инсуфицијенција, шок, коагулопатија и др.).

Критеријуми за искључивање болесника:

- Узраст испод 18 и изнад 80 година живота
- Раније хируршке интервенције због АП-а
- Анамнеза о постојању психијатријских поремећаја (психозе)
- Трудноћа

4.3 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Подаци за прорачун узорка су засновани на сазнањима из претходних студија у којима је показано да је учесталост тешког облика панкреатитиса, према модификованим ЦТСИ (Мортеловим) критеријумима, 15.1% (10 од 66 болесника) а да је учесталост акутног компартман синдрома (ACS), дефинисаног као вредности ИАП \geq 20 mmHg 13.6% (6 од 44 болесника) (11,13,15). При томе, у групи болесника са ACS више од 8/10 болесника је имало тешку некрозу панкреаса (\geq 30%) а фатални исход је забележен у око 2/3. Имајући у виду да модификовани Мортелови критеријуми, поред некрозе панкреаса, узимају у обзир и друге факторе, претпостављено је да ће учесталост болесника са тешким обликом (укупни модификовани Мортелов скор \geq 8) бити мања од учесталости саме некрозе панкреаса и стопе морталитета у односу на досадашње студије које нису користиле модификовани Мортелов скор. Комбиновањем поменутих изворних података, са претпоставком учесталости тешког облика панкреатитиса од најмање 50% у групи болесника са ACS, израчунат је унакрсни количник шансе (*Odds Ratio*) од 9. У одговарајућем програму, унети су подаци о алфа-грешци од 0.05, снази студије од 0.8, базалној учесталости тешког облика панкреатитиса од 15% и унакрсни количник шансе од 9, за однос експериментале и контролне групе 1:3 и независно дихотомно обележје. На овај начин, узорак је прерачунат на 40 болесника од чега 10 у анализираној групи и 30 у контролној групи. Прорачун је увећан за двоструку вредност, тако да је укупни студијски узорак утврђен на 20 болесника са ACS и 60 болесника у контролној групи коју чине особе са панкреатитисом и вредностима ИАП-а мањим од 20 mmHg.

4.4 ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је у целини спроведено у Клиници за општу хирургију и Клиници за анестезиологију и интензивну терапију ВМА у Београду. Пре било каквог учешћа у истраживању сви испитаници (или њихови законом овлашћени представници) су потписали образац добровољног информисаног пристанка.

1. дан - Иницијално је спроведено:

- Узимање анамнестичких података у складу са стандардизованим анамнестичким упитником.
- Стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова (општи преглед, преглед грудног коша и абдомена, одређивање артеријског крвног притиска, пулса, аксиларне и ректалне телесне температуре).
- Биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА):
 - Комплетна крвна слика (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод-спектрофотометрија), електролитни статус (аутоматски анализатор *Advia 1800 Bayer*, метод- спектрофотометрија)
 - Биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод-етилиден блокирани пара-нитрофенил-малтохептаозид, кинетика, референтне вредности: 30-115 $\mu\text{mol/L}$), ниво амилаза у урину (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод- етилиден блокирани пара-нитрофенил-малтохептаозид, референтне вредности: 0-650 $\mu\text{mol/L}$), АСТ (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод- пиридоксал-5-фосфат, кинетика, референтне вредности: 0-37 $\mu\text{mol/L}$), АЛТ (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод- пиридоксал-5-фосфат, кинетика, референтне вредности: 7-49 $\mu\text{mol/L}$), Укупни билирубин, директни и индиректни билирубин (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод- оксидација ванадатом, енд поинт, референтне вредности: укупни 0-17 $\mu\text{mol/L}$,

дир.0-3umol/L, индир.0-15 umol/L), гасне анализе артеријске крви (аутоматски гасни анализатор GEM Premier 3000 Instrumentation Laboratory), CRP (аутоматски анализатор *Advia 1200 Siemens*, метод-имунохемијска, референтне вредности: 0-3 mg/L).

- Визуализационе дијагностичке методе панкреаса (UZ абдомена и MSCT).

MSCT прегледи су рађени на MSCT Aquilion 64 Toshiba са пресецима и 3D реконструкцијама 1 мм. Преглед се ради нативно и са интравенским контрастом 80-120 ml. Пресеци се учине након 20 и 70 секунди од давања контраста или ангиографски преглед на 5, 10 и 20 секунди након давања контраста. Мерењем дензитета (густине) одређује се поље некрозе панкреасног ткива. У постојећим пољима некрозе присутни су дензитети ниских вредности од 20-50 HU.

- Одређивање интраабдоминалног притиска. Клиничка потврда ИАХ-а и АКС-а захтева мерење ИАП-а. Интраабдоминални притисак ће се мерити индиректном трансвезикалном методом. Поступак обухвата пуњење празне, дрениране мокраћне бешике са 25 ml физиолошког раствора и клемовање катетера одмах дистално од дела за аспирацију. Убацује се 16-то калибарска игла у део за аспирацију, која се везује за претварачки систем који мери притисак у бешици. Метод се показао као лак, брз и јефтин за извођење (1,36 cm H₂O = 1 mmHg) (4,5). На основу вредности ИАП пацијенти ће бити опредељени у две експерименталне групе: прву групу би чинили болесници са ИАП-ом од 12-20mmHg (60 болесника), а другу са ИАП-ом преко 20 mmHg (20 болесника).
- Одређивање Мортеловог (модификованог CTSI) и Балтазаровог (CTSI) скорa

Након 12 сати су поново одређене биохемијске анализе крви и урина, стандардизован физикални преглед и одређени су витални знакови, као и интраабдоминалног притисак.

2. дан - 5. дан - Сваког дана је у 08:00 и 20:00 сати одређивано:

- Стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова
- Биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА):
 - Комплетна крвна слика
 - Биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, AST, ALT, Укупни билирубин, гасне анализе артеријске крви.
- Одређивање интраабдоминалног притиска.
- Праћење исхода болести

6. дан до краја хоспитализације - Сваког дана је у 08:00 сати одређивано:

- Стандардизован физикални преглед и одређивање виталних знакова
- Биохемијске анализе крви и урина (Биохемијска лабораторија ВМА):
 - Комплетна крвна слика
 - Биохуморални синдром некрозе панкреаса: ниво амилаза у серуму, ниво амилаза у урину, AST, ALT, Укупни билирубин, гасне анализе артеријске крви.
- Праћење исхода болести
- Одређивање интраабдоминалног притиска ће бити рађено опционално, у случају погоршања физикалног стања пацијента и/или лабораторијских параметара.
- Визуализационе дијагностичке методе панкреаса (UZ абдомена и MSCT) ће бити рађене, у случају погоршања физикалног стања пацијента и/или лабораторијских параметара.

Табела 6. План активности током истраживања

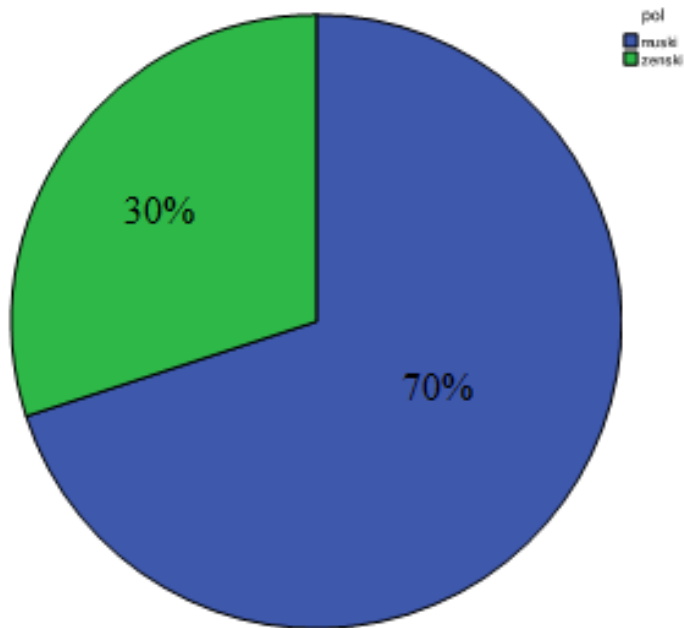
Дан	1	2	3	4	5	6	до краја
						хоспитализације	
време	08:00	20:00	08:00	20:00	08:00	20:00	08:00
Информисани пристанак	x						
Укључујући/искључујући критеријуми	x	x	x	x	x	x	x
Стандардизовани анамнестички упитник	x						
Стандардизовани физикални преглед	x						
Биохемијске анализе крви и урина	x	x	x	x	x	x	x
Визуализационе дијагностичке методе панкреаса (УЗ и/или ЦТ)	x						x (опционално)
Одређивање интраабдоминалног притиска	x	x	x	x	x	x	x (опционално)
Одређивање Мортеловог и Балтазаровог скорa	x						
Праћење исхода	x	x	x	x	x	x	x

4.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Подаци су систематизовани и обрађени помоћу софтверског пакета SPSS. У дисертацији су приказане мере дескриптивне статистике: аритметичка средина, стандардна девијација, медијана, квантили, фреквенце и проценти. Резултати су такође приказани табеларно и графички помоћу кружног, стубичастог и боксплот дијаграма. За поређење средњих вредности варијабли две популације коришћен је т-тест за независне узорке и Ман-Витнијев тест. За поређење средњих вредности варијабли више популација коришћена је анализа варијанси (ANOVA) и Крускал-Валисов тест. Повезаност категоријских варијабли је испитана помоћу хи-квадрат теста за табеле контингенције. Одређивање утицаја испитиваних варијабли на појаву тешког облика панкреатитиса вршено је помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Резултати су сматрани статистички значајним за вредности $p < 0.05$.

5. РЕЗУЛТАТИ

У студији је учествовало 80 болесника, старости од 18 до 80 година. Студија је обухватила оба пола, при чему су заступљенији били мушкарци - 56 (70%) у односу на жене - 24 (30%), (графикон 1). Просечна старост болесника је износила 56,1 година (SD=17,49), (табела и графикон 2).



Графикон 1. Приказ заступљености болесника мушког – 56 (плава боја) и женског пола – 24 (зелена боја) у студији

Праћено је просечно време трајања симптома, које је износило 18,25 дана (SD=20,60). Док је просечно трајање хопитализације 34,05 дана (SD=31,11) (табела 1).

Табела 1. Приказ дескриптивних података

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
godine	80	19,00	80,00	56,1000	17,49980
trajanje_simpt	80	4,00	72,00	18,2500	20,60447
amilaza48	80	470,00	3839,00	1930,8750	825,22855
amilaza_urin48	78	750,00	54231,00	13040,397	10818,93002
CRP48	71	37,00	454,00	175,2676	85,10850
PCT48	75	,09	34,66	3,4053	8,19201
D_dimer48	78	16,00	5870,00	990,7051	905,04416
bisap	80	1,00	5,00	3,2250	,94098
APPACHE2	80	7,00	26,00	14,9500	5,69677
EFS	80	1,00	6,00	3,2000	1,06021
SOFA	80	4,00	11,00	7,3000	1,91860
Kolekcije	80	,00	4,00	2,6500	1,26391
MSCT	80	,00	4,00	2,8500	1,67710
IAP	80	10,00	27,00	16,4625	4,31642
Mortel	80	2,00	10,00	7,4500	2,42299
CTSI Baltazar	80	,00	10,00	5,9750	2,74657
Trajanje_hospit	80	2,00	110,00	34,0500	31,11184
Valid N (listwise)	65				

Без компликација је прошло само 7 болесника (8,8%), док је чак 73 болесника (91,3%) имало неку од компликација основне болести (табела 2), при чему је смртни исход свих хоспитализовних болесника био 40% (32 болесника) (табела 3)

Табела 2. Приказ учесталости компликација код болесника са АП

ukupne_komplikacije					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	bez komplikacija	7	8,8	8,8	8,8
	sa komplikacijama	73	91,3	91,3	100,0
	Total	80	100,0	100,0	

Табела 3. Приказ исхода лечења болесника оболелих од АП

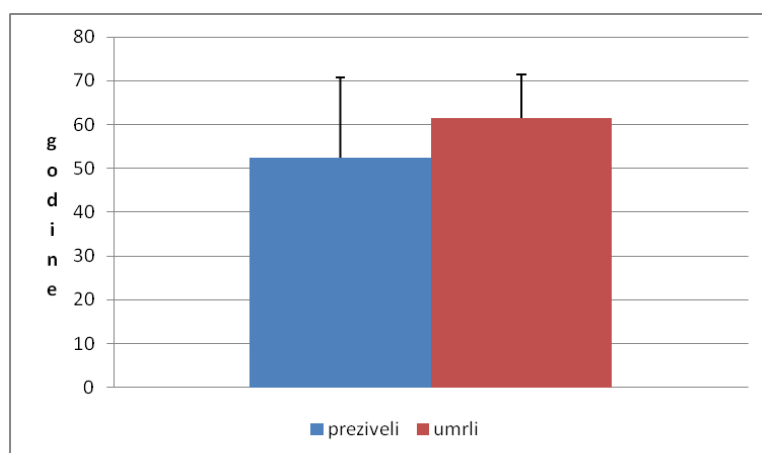
		smrtni_ishod			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	prezivali	48	60,0	60,0	60,0
	umrli	32	40,0	40,0	40,0
Total		80	100,0	100,0	100,0

Од 80 болесника лечених од тешког облика АП, умрло је 32 болесника (40%), а преживело 48 болесника (60%). Већи број умрлих је међу старијим болесницима (табела 4, графикон 2). Средња вредност броја година умрлих је $61,47 \pm 15,08$, а преживелих $52,52 \pm 18,22$ (табела 4).

Табела 4. Приказ односа старости болесника и исхода лечења

smrtni_ishod		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
godine	prezivali	48	52,5208	18,22085	2,62995
	umrli	32	61,4688	15,08254	2,66624

На графикону 2. се може видети да је старост болесника са леталним исходом већа од старости преживелих болесника (код умрлих је $61,47 \pm 15,08$ година, а код преживелих $52,52 \pm 18,22$ година).



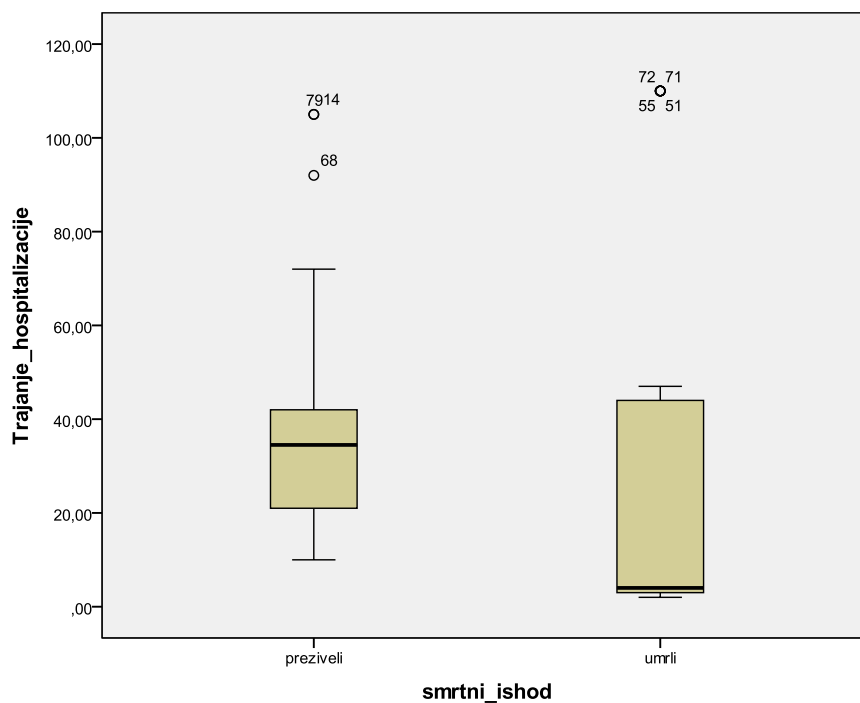
Графикон 2. Приказ односа преживелих и умрлих у зависности од старости болесника

Табела 5. Примена статистичких тестова за утврђивање односа варијабли смртни исход и године старости болесника

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
g Equal variances assumed	2,334	,131	-2,301	78	,024	-8,94792	3,88949	-16,69131	-1,20453
d Equal variances not assumed			-2,389	74,286	,019	-8,94792	3,74506	-16,40964	-1,48619
n									
e									

Коментар: Разлика средњих вредности броја година између умрлих и преживелих је статистички значајна ($p = 0,024$).

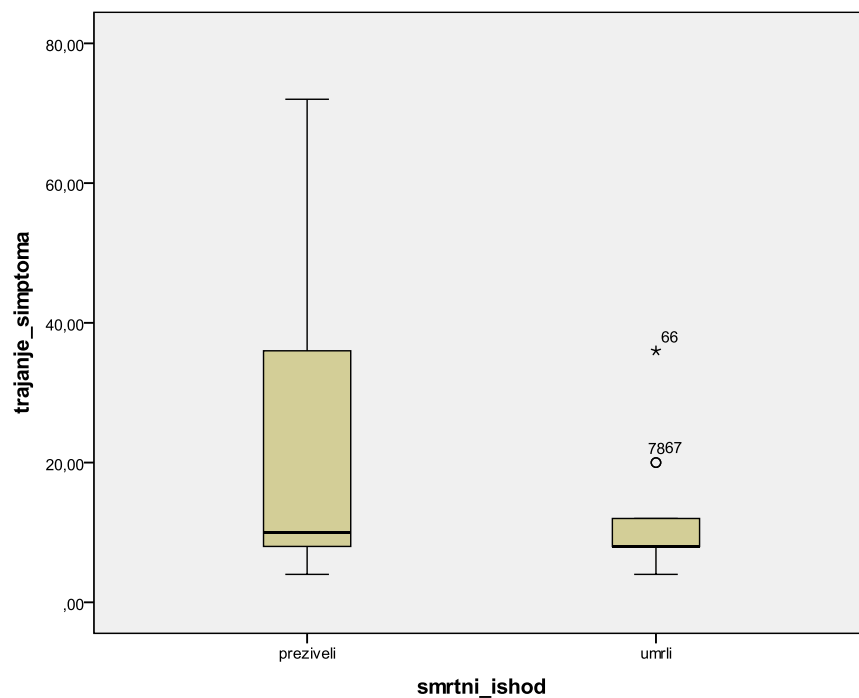
У студији је праћен однос дужине трајања хоспитализације (изражене у данима) и трајања симптома и стопе преживљавања, (графикон 3 и 4).



Графикон 3. Приказ односа средње вредности дужине хоспитализације изражене у данима и смртог исхода лечења (тј. преживелих и умрлих болесника)

Коментар: Разлика средњих вредности трајања хоспитализације између умрлих и преживелих је је статистички значајна ($p = 0,008$). Средња вредност трајања хоспитализације умрлих је 4 (3 – 44), а преживелих 34,50 (21,00 – 42,00).

На графикону 4. се уочава да је трајање симптома АП код болесника са леталним исходом знатно краће у односу на трајање симптома код преживелих болесника.



Графикон 4. Приказ односа средње вредности дужине трајања симптома АП у данима и смртног исхода (тј. преживелих и умрлих болесника)

Коментар: на смртни исход утиче трајање симптома ($p = 0,012$) Што дуже трају симптоми мањи је ризик од смртног исхода

Испитивана је повезаност броја атака АП са ризиком од смртог исхода. Уочено је да број напада АП не повећава ризик од смртог исхода (табела 6,7,8).

Табела 6.

atak					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00	66	82,5	82,5	82,5
	2,00	12	15,0	15,0	97,5
	11,00	2	2,5	2,5	100,0
Total		80	100,0	100,0	

Табела 7.

			smrtni_ishod		Total
			prezivali	umrli	
atak	1,00	Count	38	28	66
		% within atak	57,6%	42,4%	100,0%
	2,00	Count	8	4	12
		% within atak	66,7%	33,3%	100,0%
	11,00	Count	2	0	2
		% within atak	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	48	32	80
		% within atak	60,0%	40,0%	100,0%

Табела 8.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,717 ^a	2	,424
Likelihood Ratio	2,431	2	,297
Linear-by-Linear Association	1,600	1	,206
N of Valid Cases	80		

a. 3 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,80.

Коментар: Број атака и смртни исход нису повезани ($p = 0,424$).

Етиолошки фактори који узрокују акутни панкреатитис су разноврсни. Нашим истраживањем смо утврдили да је холелитијаза била најзаступљенији етиолошки фактор (41,2%) а најређи узрок су били тумори панкреаса са учесталашћу од 1%. Непознат узрок је постојао код 11,3% болесника (табела 9)

Табела 9. Приказ процентуалне заступљености етиолошких фактора акутног панкреатитиса

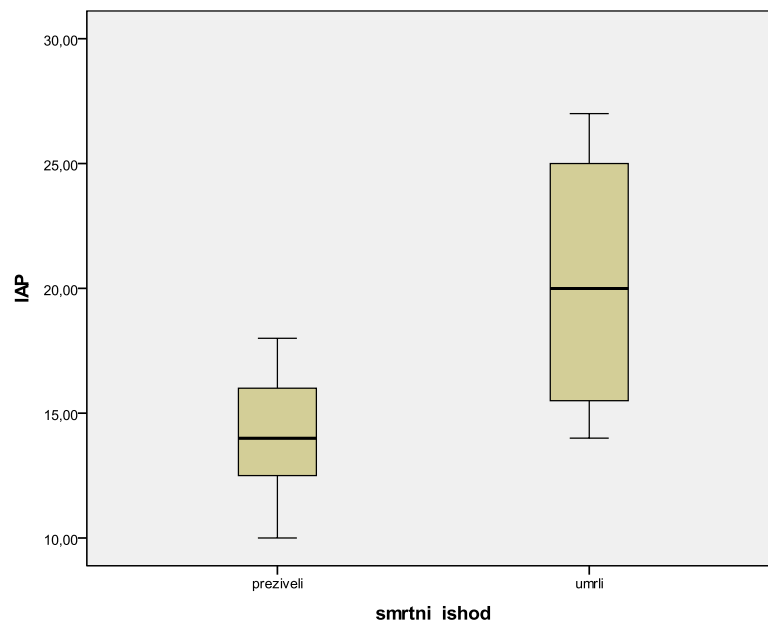
ETIOLOGIJA	n	%
Alkohol	16	20,1
Hiperlipidemija	18	22.6
Holelitijaza	33	41.2
Nepoznat	9	11.3
Post Erc	3	3.8
Tu pankreasa	1	1.3

Нормалне вредности ИАП-а крећу се око 6,5 mmHg, док вредности ИАП-а веће од 20 mmHg уз присуство најмање једне органске дисфункције указују на настанак абдоминалног компартмент синдрома. Мерењем вредности ИАП утврђено је да је 60 болесника (75%) имало вредност ИАП мању од 20 mmHg а код 20 болесника (25%), ИАП је био већи или једнак 20 mmHg, (табела 10.)

Табела 10. Приказ вредности ИАП код испитиваних болесника

IAP20					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	IAP < 20	60	75,0	75,0	75,0
	IAP >= 20	20	25,0	25,0	100,0
	Total	80	100,0	100,0	

Праћењем односа вредности интраабдоминалног притиска и стопе преживљавања, уочено је да су вредности посматраног параметра ниже у групи болесника који су преживели, (Графикон 5).



Графикон 5. Однос средње вредности интраабдоминалног притиска и смртног исхода (тј. преживелих и умрлих болесника)

Табела 11. Приказ односа варијабли старости болесника и вредности ИАП

Group Statistics					
	IAP20	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
godine	IAP < 20	60	51,9333	17,52274	2,26218
	IAP >= 20	20	68,6000	10,02838	2,24241

У табели 11 је приказано да је просечна старост болесника $51,93 \pm 17,52$ година, код којих је ИАП $< 20 \text{ mmHg}$, а код оних са ИАП $\geq 20 \text{ mmHg}$ старост је $68,60 \pm 10,03$ година.

Табела 12. Примена статистичких тестова за утврђивање односа варијабли ИАП и старост болесника

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
godine	Equal variances assumed	7,432	,008	-4,028	78	,000	-16,66667	4,13723	-24,90326	-8,43007
	Equal variances not assumed			-5,232	58,005	,000	-16,66667	3,18526	-23,04264	-10,29069

Коментар: Разлика средњих вредности година старости болесника у групи са ИАП < 20 mm Hg и групи са ИАП > 20 mm Hg је статистички значајна ($p < 0,0005$).

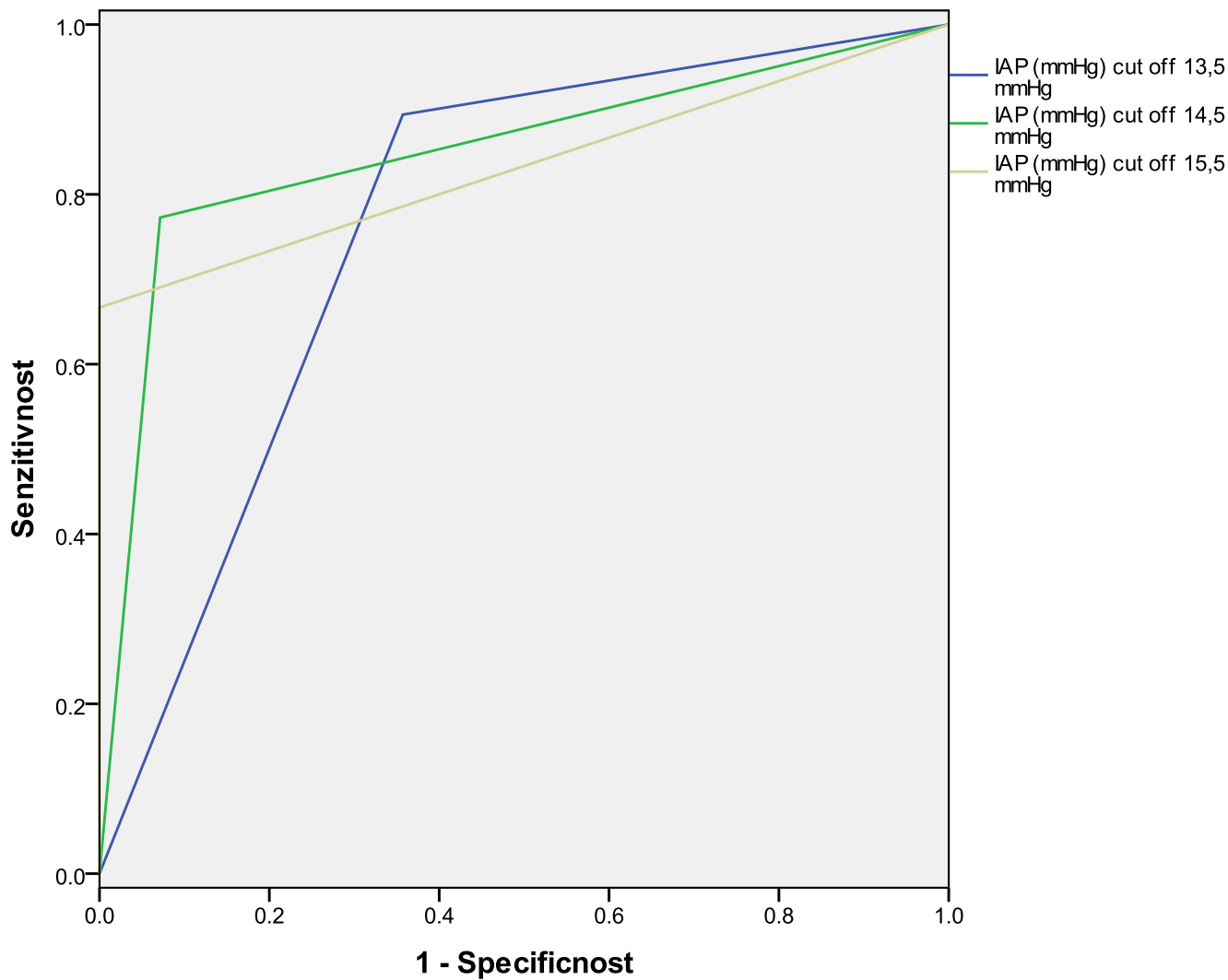
Вредности ИАП са највећом сензитивношћу и специфичношћу у процени настанка компартмент синдрома биле су 13,5 mmHg, 14,5 mmHg и 15,5 mmHg. За сваку од ових вредности одређивана је сензитивност и специфичност (табела13).

Табела 13. Сензитивност и специфичност вредности ИАП-а за појаву компартмент синдрома

Cut off vrednosti IOA	Senzitivnost	Specifičnost	Značajnost	Površina ispod ROC krive (95% CI) (AUC)
13,5mmHg	0,773	0,643	0,002	0,768 (0,611-0,926)
14,5mmHg	0,894	0,929	0,000*	0,851 (0,749-0,952)
15,5mmHg	0,667	1,000	0,000*	0,833 (0,746-0,920)

AUC-area under the curve; *statistički značajna razlika

На графикону бр. 6 се може видети да је највећа сензитивност у процени ризика за настанак компартмент синдрома забележена код вредности ИАП 14,5mmHg и износи 89,4%.



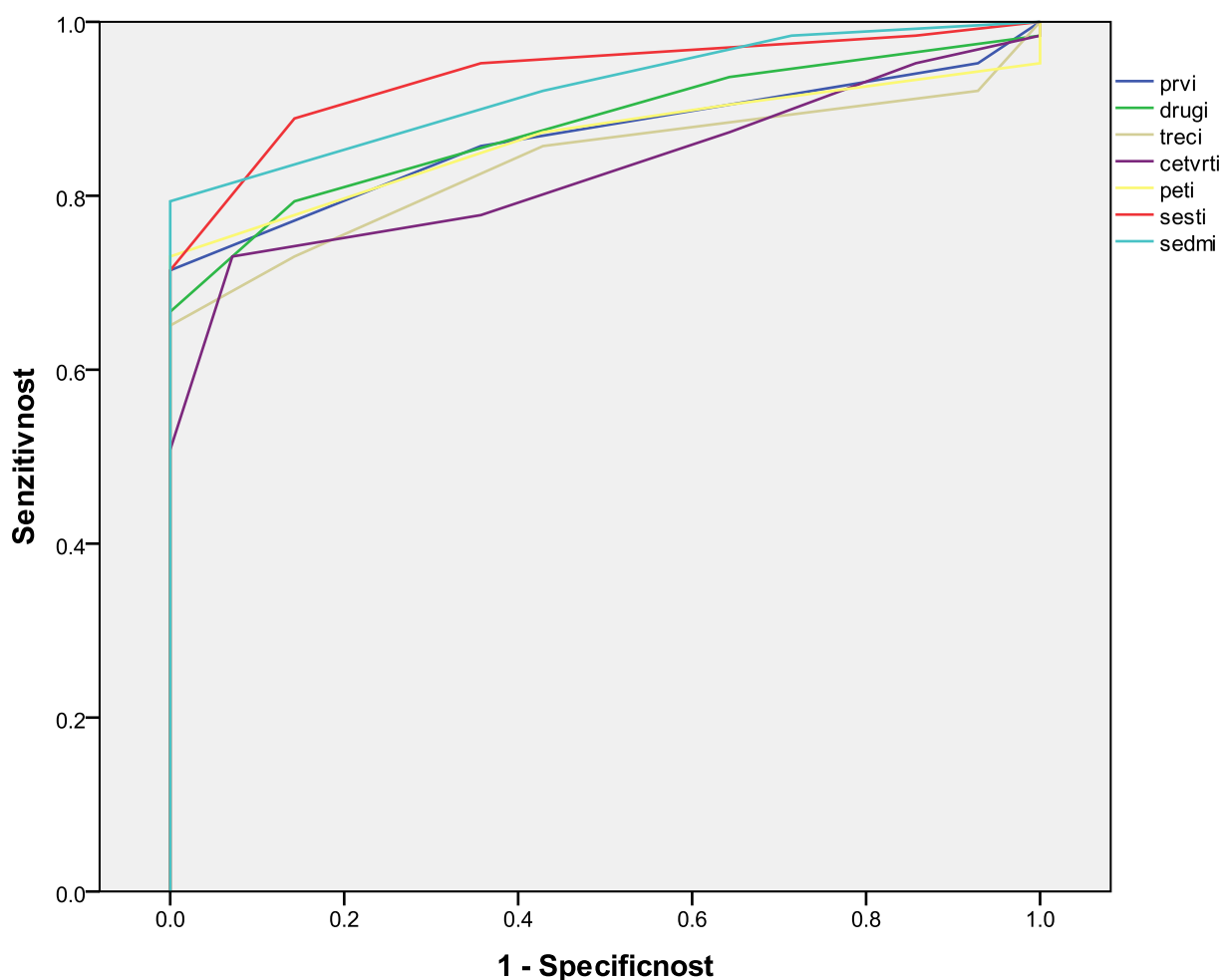
Графикон 6. ROC крива за вредност ИАП у процени настанка компартмент синдрома

Анализом вредности ИАП током 7 дана утврђено је да код повишене вредности ИАП шестог дана постоји највећа вероватноћа појаве компартмент синдрома и она износи 93,8% (табела 14 и графикон 7)

Табела 14. Приказ вредности ИАП током времена (7 дана праћења) у процени појаве компартмент синдрома

Dan merenja IOP	Površina ispod ROC krive	Značajnost	95% interval poverenja
Prvi	0,867	0,000*	0,789-0,945
Drugi	0,880	0,000*	0,804-0,955
Treći	0,838	0,000*	0,752-0,925
Četvrti	0,829	0,000*	0,739-0,920
Peti	0,866	0,000*	0,787-0,944
Šesti	0,938	0,000*	0,884-0,992
Sedmi	0,923	0,000*	0,865-0,981

AUC-area under the curve; *statistički značajna razlika



Графикон 7. ROC криве за вредности ИАП током времена у процени настанка компартмент синдрома

Мултислајсна компјутеризована томографија (MSCT) је метода којом је одређиван степен некрозе панкреасног ткива при различитим вредностима ИАП-а. Показатељ присуства некрозе је вредност MSCT која је у модификованом CTSI (Мортел), износила 2 и 4. Вредност 0 (нула) MSCT-а је означавала одсуство некрозе. Анализом података је утврђено да код 28 болесника (35%) степен некрозе био већи од 30%, а код 34 болесника (42,5%) некроза је обухватала мање од 30% ткива. Осталих 18 болесника (22,5%) није имало некрозу (табела 15).

Табела 15. Приказ присуства тј одсуства некрозе панкреаса употребом мултислајсне компјутеризоване томографије (MSCT)

MSCT				
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,00	18	22,5	22,5
	2,00	34	42,5	42,5
	4,00	28	35,0	100,0
Total		80	100,0	

Присуство тј. одсуство некрозе панкреасног ткива је имала утицај на преживљавање болесника са АП. Сви болесници (18 бол.) без знакова некрозе панкреасног ткива су преживели (табела 15). Анализом односа параметара исхода АП и MSCT утврђено је постојање статистички значајне разлике. ($p < 0,0005$), тј да су смртни исход и налаз MSCT повезани. Од 32 болесника умрлих од АП, 21 болесник (75%) је имао >30 % некрозе панкреасног ткива, а њих 11 болесника (32,4%) < 30 % некрозе. Од 48 преживелих болесника, код 7 болесника (25%) проценат некрозе панкреасног ткива је био >30%, а код 23 болесника (67,6%) < 30 % (табела 16).

Табела 16. Приказ односа варијабли исхода АП и MSCT (% некрозе панкреаса)

			preživeli	umri	
MSCT	.00	Count	18	0	18
%	0	% within MSCT	100,0%	0%	100,0%
некрозе	2,00	Count	23	11	34
панкреас	< 30%	% within MSCT	67,6%	32,4%	100,0%
	4,00	Count	7	21	28
	>30%	% within MSCT	25%	75%	100,0%
Total		Count	48	32	80
		% within MSCT	60,0%	40,0%	100,0%

Коментар: MSCT (степен некрозе панкреаса) и смртни исход су повезани ($p < 0,0005$). Процент умрлих у MSCT категорији 0 је 0 %, у MSCT категорији 2 је 32,4 % а у MSCT категорији 4 је 75 %.

Од 34 болесника који су имали < 30% некрозе панкреаса, њих 33 болесника (97,1%) имало је ИАП < 20 mm Hg, а од 28 болесника са > 30% некрозе панкреасног ткива, њих 19 болесника (67,9%), имало је ИАП > 20 mm Hg (табела 17).

Табела 17. Приказ односа варијабли ИАП и MSCT (показује присуство тј одсуство некрозе панкреаса)

IAP20 * MSCT Crosstabulation						
		MSCT			Total	
		.00	2.00	4.00		
IAP 20	IAP < 20mmHg	Count	18	33	9	60
mm Hg		% within MSCT	100.0%	97.1%	32.1%	75.0%
	IAP >= 20mmHg	Count	0	1	19	20
		% within MSCT	.0%	2.9%	67.9%	25.0%
Total		Count	18	34	28	80
		% within MSCT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Коментар: Повезаност вредности MSCT и повишеног ИАП ($IAP \geq 20$) је статистички значајна ($p = 0,0004$). Процент болесника са повишеним ИАП (≥ 20 mm Hg) у MSCT категорији 0 је 0 %, у MSCT категорији 2 је 2,9 %, а у MSCT категорији 4 је 67,9 %.

У табелама 18-20 приказан је утицај ИАП на степен MSCT

Табела 18.

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.554 ^a	.306	.297	1,40567

a. Predictors: (Constant), IAP

Табела 19.

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	68,079	1	68,079	34,454	.000 ^a
	Residual	154,121	78	1,976		
	Total	222,200	79			

a. Predictors: (Constant), IAP

b. Dependent Variable: MSCT_nekroza

Табела 20.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-,690	,623		-1,108	,271
	IAP	,215	,037	,554	5,870	,000

a. Dependent Variable: MSCT

Коментар:

Једначина која показује зависност MSCT од IAP је

$$MSCT = 0,215 \cdot IAP - 0,690$$

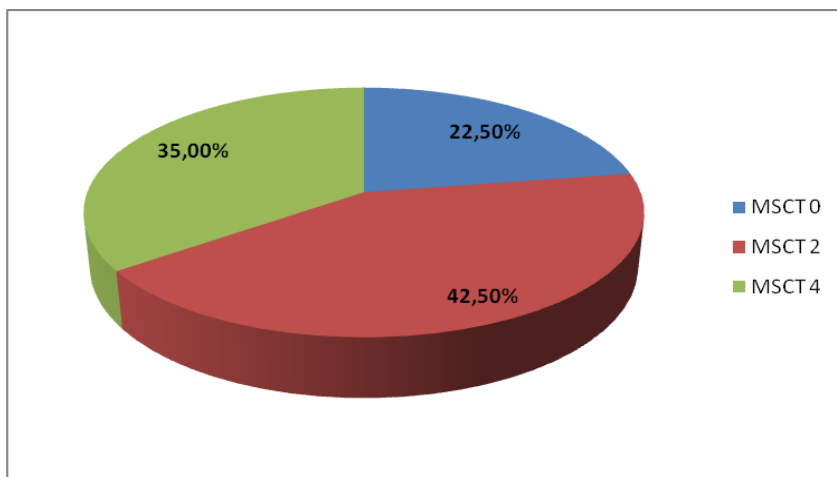
Од 60 болесника са ИАП < 20 mmHg, степен некрозе панкреаса < 30% био је изражен код 33 болесника (55%), а 9 болесника (15%) је имало некрозу панкреасног ткива >30%. Код болесника где је ИАП \geq 20 mmHg, уз неку од органских дисфункција и развој компартмент синдрома, степен некрозе је био више изражен, односно од 20 болесника код којих је ИАП \geq 20 степен некрозе панкреаса је био већи од 30% код 19 болесника (95%) (табела 21).

Табела 21. Приказ односа варијабли ИАП и MSCT

		MSCT			Total	
		.00	2.00	4.00		
IAP20	IAP< 20mmHg	Count	18	33	9	60
		% within IAP20	30.0%	55.0%	15.0%	100.0%
	IAP>= 20mmHg	Count	0	1	19	20
		% within IAP20	.0%	5.0%	95.0%	100.0%
Total		Count	18	34	28	80
		% within IAP20	22.5%	42.5%	35.0%	100.0%

Коментар: Повезаност вредности MSCT и повишеног ИАП (ИАП \geq 20) је статистички значајна ($p = 0,0004$).

Највећи проценат, 42,5% болесника (34 болесника), имало је вредност MSCT-а 2, а 22, 5% (18 болесника) имало је вредност MSCT-а 0 (графикон 8).



Графикон 8. Приказ расподеле учесталости вредности MSCT

У табели 22. се може видети да вредност ИАП-а може бити добар маркер за настанак некрозе (area = 0,906, $p < 0,0005$). Гранична вредност ИАП-а при којој настаје некроза је 15,5 mm Hg.

Табела 22. Приказ специфичности и сензитивности параметра ИАП при којој настаје некроза панкреаса и перипанкреасног ткива

Test Result Variable(s):IAP

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
9,0000	1,000	1,000
11,0000	1,000	,979
12,5000	1,000	,750
13,5000	1,000	,563
14,5000	,906	,396
15,5000	,750	,708
16,5000	,688	,063
17,5000	,625	,042
19,0000	,625	,000
21,5000	,344	,000
24,0000	,281	,000
26,0000	,125	,000
28,0000	,000	,000

У табели 23. може се видети да што је већа вредност ИАП код ИАХ, већи је и степен некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива код болесника са АП. Од 27 болесника са I степеном ИАХ, 17 болесника (63%) није имало некрозу панкреаса, а 10 (37%) је имало < 30% некрозе. Степен II ИАХ имало је 33 болесника, а од тога 23 болесника (70 %) има некрозу панкреаса <30%. Степен III ИАХ имало је 16 болесника, од којих је 15 (94%) имало некрозу > 30%. Са степеном IV ИАХ било је 4 болесника и сви су имали некрозу > 30 %.

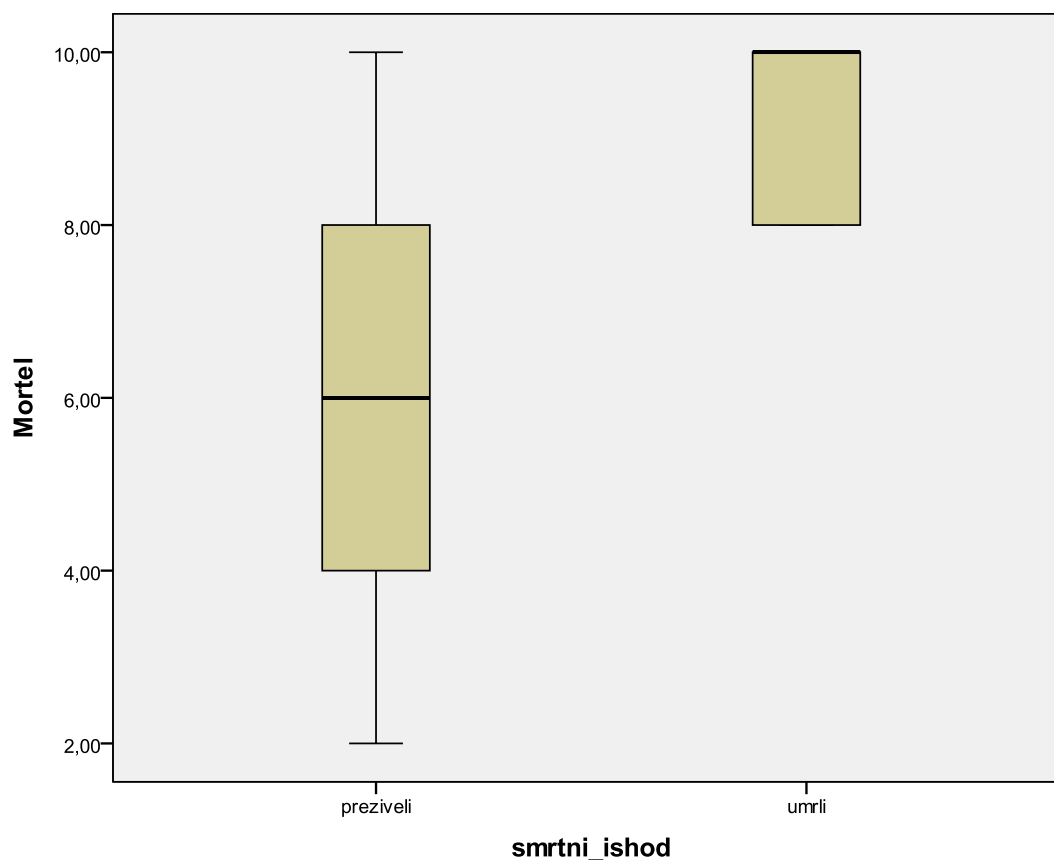
Табела 23. Приказ односа 4 градуса ИАХ и MSCT

iap_stepen * MSCT Crosstabulation

			MSCT			Total
			.00	2.00	4.00	
iap_stepen	1.00	Count	17	10	0	27
	12-15 мм	% within MSCT	94,4%	29,5%	0%	33,7%
	2.00	Count	1	23	9	33
	16-20 мм	% within MSCT	5,6%	67,6%	32,1%	41,3%
	3.00	Count	0	1	15	16
	21-25 мм	% within MSCT	.0%	2,9%	53,6%	20%
	4.00	Count	0	0	4	4
	> 25 мм	% within MSCT	.0%	.0%	14,3%	5%
Total		Count	18	34	28	80
		% within MSCT	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Коментар: са повећањем степена ИАХ повећава се и проценат болесника са некрозом панкреаса

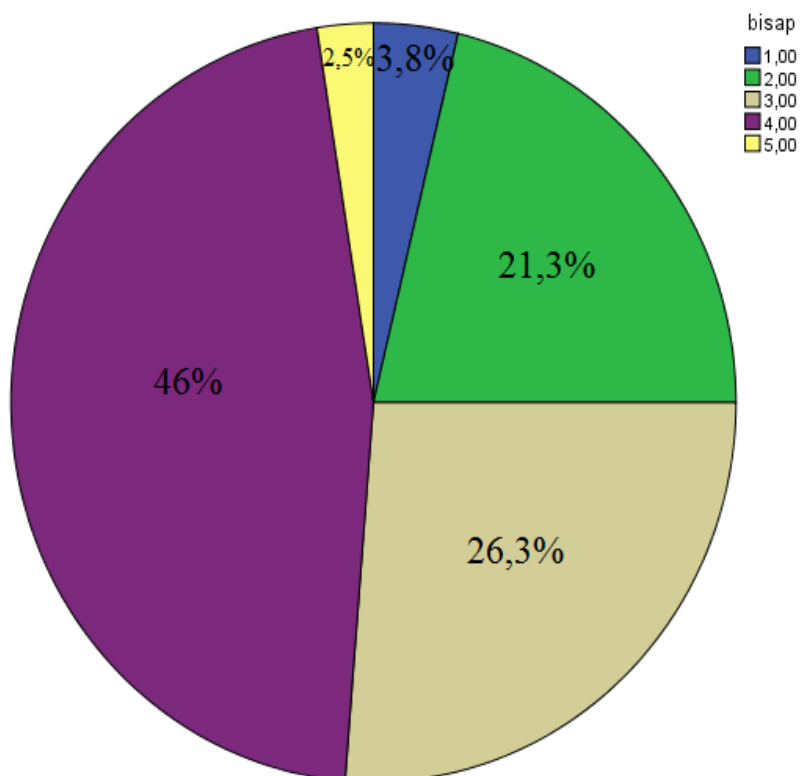
Праћен је однос вредности модификованог CTSI (Мортеловог скорa) и стопе преживљавања, при чему је уочено да су вредности Мортеловог скорa биле ниже код болесника који су преживели, (Графикон 9).



Графикон 9. Приказ односа средње вредности Мортеловог скорa преживелих и умрлих болесника

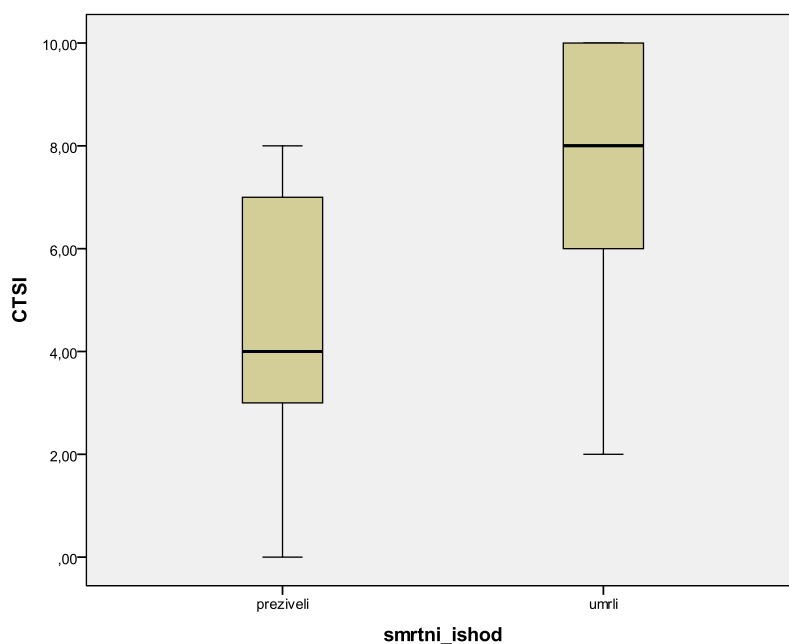
Коментар: Разлика средњих вредности Мортел скорa између умрлих и преживелих је статистички значајна ($p = 0,004$). Средња вредност Мортел скорa умрлих је 10,00 (8,00 – 10,00), а преживелих 6,00 (4,00 – 8,00).

У студији су свим болесницима одређиване вредности BISAP скорa, при чему се дошло до податка да је највећи проценат болесника имао умерене и високе вредности BISAP скорa (46% пацијената), а свега 2,5% болесника је имало вредност BISAP скорa 5, (Графикон 10).



Графикон 10. Приказ расподеле учесталости вредности BISAP скорa

Праћен је однос вредности СТ индекса тежине и стопе преживљавања, при чему је уочено да су вредности СТ индекса тежине биле ниже код болесника који су преживели, (Графикон 11).



Графикон 11. Средња вредност CTSI (Computed Tomography Severity Index) код преживелих и умрлих болесника

Коментар: Разлика средњих вредности CTSI Baltazar између умрлих и преживелих је статистички значајна ($p = 0,008$). Средња вредност CTSI Baltazar скова умрлих је 8 (6 – 10), а преживелих 4 (3 – 7).

Табела 24. Приказ односа средње вредности параметара (Мортел, MSCT и CTSI Baltazar) са стандардном девијацијом и њихова корелација са ИАП-ом.

Параметар	\bar{x}	SD	Корелација са ИАП (r)	Статистичк значајност (p)
Мортел	7,45	2,42	0,732	$p < 0,0005$
CTSI Baltazar	5,97	2,74	0,624	$p < 0,0005$
MSCT	2,85	1,67	0,719	$p < 0,0005$

Коментар: MSCT (степен некрозе) и ИАП су у корелацији ($r = 0,719$, $p < 0,0005$).
 Mortel скор и ИАП су у корелацији ($r = 0,732$, $p < 0,0005$).
 CTSI Baltazar и ИАП су у корелацији ($r = 0,624$, $p < 0,0005$).

Табела 25. Приказ односа средње вредности параметара (Мортел, ИАП и CTSI Baltazar) са стандардном девијацијом и њихова корелација са MSCT

Параметар	\bar{x}	SD	Корелација са MSCT (r)	Статистичка значајност (p)
Мортел	7,45	2,42	0,790	p < 0,0005
ИАП	16,46	4,31	0,719	p < 0,0005
CTSI Baltazar	5,97	2,74	0,562	p < 0,0005

Коментар: MSCT и Mortel скор су у корелацији (r = 0,790, p < 0,0005).

MSCT и IAP су у корелацији (r = 0,719, p < 0,0005).

MSCT и CTSI Baltazar скор су у корелацији (r = 0,562, p < 0,0005).

Једначина која показује зависност MSCT од IAP је **MSCT = 0,215 · IAP – 0,690**

Табела 26. Повезаност средњих вредности параметара (Амилаза48, CRP48, PCT48, BISAP, APPACHE 2, IAP и Мортел) и категорија MSCT

Параметар	MSCT (степен некрозе)			Статистичка значајност (p)
	0	2	4	
Амилаза48	1365,50	2508,00	1982,00	p = 0,025
CRP48	107,00	112,00	186,00	p < 0,0005
PCT48	0,26	0,36	1,11	p < 0,0005
BISAP	2	3	4	p = 0,031
APPACHE2	8	13	18	p = 0,004
IAP	12	13	16	p < 0,0005
Мортел	4	6	9	p < 0,0005

Коментар: Разлика средњих вредности параметара (Амилаза48, CRP48, PCT48, BISAP, APPACHE 2, IAP и Мортел) и степена MSCT је статистички значајна.

Табела 27. Средње вредности параметара (PCT48, BISAP, APPACHE 2, Мортел и трајање хоспитализације) са стандардном девијацијом у зависности од вредности IAP

Параметар	IAP < 20 mmHg		IAP ≥ 20 mmHg		Статистичка значајност (p)
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
PCT48	0,39	0,30 – 1,02	2,10	0,99 – 3,21	p < 0,0005
BISAP	3	2 – 4	4	3 – 4	p = 0,002
APPACHE 2	14,5	8 – 19,5	18	16 – 21	p = 0,012
Мортел	8	4 – 8	10	8 – 10	p < 0,0005
Хоспитализација	34	19 – 43	4	3 – 44	p = 0,024

Коментар:

Разлика средњих вредности PCT48 између IAP < 20 и IAP ≥ 20 је статистички значајна (p < 0,0005).

Средња вредност PCT48 код испитаника са IAP < 20 је 0,39 (0,30 – 1,02).

Средња вредност PCT 48 код испитаника са IAP ≥ 20 је 2,10 (0,99 – 3,21).

Разлика средњих вредности BISAP између IAP < 20 и IAP ≥ 20 је статистички значајна (p = 0,002).

Средња вредност BISAP код испитаника са IAP < 20 је 3,00 (2,00 – 4,00).

Средња вредност BISAP код испитаника са IAP ≥ 20 је 4,00 (3,00 – 4,00).

Разлика средњих вредности APPACHE2 између IAP < 20 и IAP ≥ 20 је статистички значајна (p = 0,012).

Средња вредност APPACHE2 код испитаника са IAP < 20 је 14,50 (8,00 – 19,50).

Средња вредност APPACHE2 код испитаника са IAP ≥ 20 је 18,00 (16,00 – 21,00).

Разлика средњих вредности Мортел између IAP < 20 и IAP ≥ 20 је статистички значајна (p < 0,0005).

Средња вредност Мортел код испитаника са IAP < 20 је 8,00 (4,00 – 8,00).

Средња вредност Мортел код испитаника са IAP ≥ 20 је 10,00 (8,00 – 10,00).

Разлика средњих вредности трајања хоспитализације између IAP < 20 и IAP ≥ 20 је статистички значајна (p = 0,024).

Средња вредност трајања хоспитализације код испитаника са IAP < 20 је 34,00 (19,00 – 43,00).

Средња вредност трајања хоспитализације код испитаника са IAP ≥ 20 је 4,00 (3,00 – 44,00).

У табелама бр. 28 и 29 приказан је однос процента преживљавања, смртног исхода и вредности ИАП на основу којег се може закључити да је проценат смртног исхода знатно већи (4 пута) код болесника где је ИАП био већи од 20 mmHg у односу на болеснике са ИАП мањим од 20 mmHg (од 60 умрло је 12 што представља 20%), што има статистички значајну разлику.

Табела 28. Повезаност појединих параметара (IAP и пол) и смртног исхода

Параметар		Смртни исход (%)		Статистичка значајност (p)
		Преживели	Умрли	
IAP	< 20 mmHg	80	20	p < 0,0005
	≥ 20 mmHg	0	100	
Пол	Мушки	66,1	33,9	p = 0,149
	Женски	45,8	54,2	

Табела. 29.

IAP20 * smrtni_ishod Crosstabulation

			smrtni_ishod		Total
			prezivali	umrli	
IAP20	IAP < 20	Count	48	12	60
		% within IAP20	80,0%	20,0%	100,0%
	IAP >= 20	Count	0	20	20
		% within IAP20	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	48	32	80
		% within IAP20	60,0%	40,0%	100,0%

Коментар: Повећани IAP (већи од 20) и смртни исход су повезани (p < 0,0005). Процент болесника са повећаним IAP који су умрли је 100 %. Код болесника код којих IAP није повећан тај проценат је 20 %.

Преживљавање мушкараца (66,1%) је било веће у односу на жене (45,8%) што је приказано у табели 30.

Табела 30.

			smrtni_ishod		Total
			prezivali	umrli	
pol	muski	Count	37	19	56
		% within pol	66,1%	33,9%	100,0%
	zenski	Count	11	13	24
		% within pol	45,8%	54,2%	100,0%
Total		Count	48	32	80
		% within pol	60,0%	40,0%	100,0%

Коментар: Пол и смртни исход нису повезани (p = 0,149)

Повезаност појединих параметара (амилаза-урин, CRP, PCT, BISAP, APPACHE 2, SOFA, колекције, MSCT, IAP, Мортел, CTSI Baltazar и трајање хоспитализације) и смртног исхода приказана је у табели 31.

Табела 31.

Параметар	Смртни исход (\bar{x})		Статистичка значајност (p)
	Преживели	Умрли	
Амилаза-урин	11790	14322	p = 0,019
CRP	128	180	p = 0,012
PCT	0,32	1,32	p = 0,001
BISAP	3	4	p = 0,019
APPACHE2	14	18	p = 0,012
SOFA	7	8	p = 0,004
Колекције	2	4	p = 0,008
MSCT	0	4	p = 0,019
IAP (mmHg)	14	20	p = 0,012
Мортел	6	10	p = 0,004
CTSI Baltazar	4	8	p = 0,008
Хоспитализација	34	4	p = 0,008

Коментар: Разлика средњих вредности испитиваних параметара (амилаза-урин, CRP, PCT, BISAP, APPACHE 2, SOFA, колекције, MSCT, IAP, Мортел, CTSI Baltazar и трајање хоспитализације) и смртног исхода је статистички значајна.

Средња вредност амилаза-урин умрлих је 14322 (8124 – 19984), а преживелих 11790 (2000 – 16391).

Средња вредност CRP умрлих је 180 (160 – 192), а преживелих 128 (67 – 193).

Средња вредност PCT умрлих је 1,32 (0,75 – 15,41), а преживелих 0,32 (0,25 – 1,02).

Средња вредност BISAP умрлих је 4 (3 – 4), а преживелих 3 (2 – 4).

Средња вредност APPACHE2 умрлих је 18,00 (10,00 – 21,00), а преживелих 14,00 (8,00 – 18,00).

Средња вредност SOFA умрлих је 8,00 (6,00 – 9,50), а преживелих 7,00 (5,00 – 8,00).

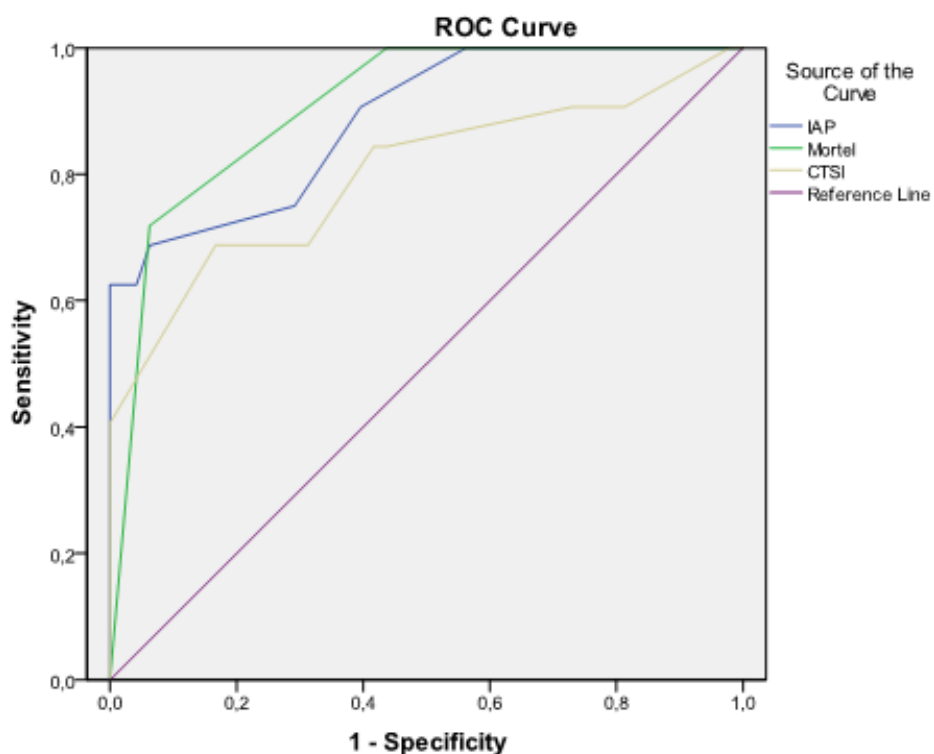
Средња вредност MSCT умрлих је 4 (4 – 4), а преживелих 0 (2 – 4).

Средња вредност IAP умрлих је 20,00 (15,50 – 25,00), а преживелих 14,00 (12,50 – 16,00).

Средња вредност Mortele умрлих је 10,00 (8,00 – 10,00), а преживелих 6,00 (4,00 – 8,00).

Средња вредност CTSI Baltazar умрлих је 8 (6 – 10), а преживелих 4 (3 – 7).

Средња вредност трајања хоспитализације умрлих је 4 (3 – 44), а преживелих 34,50 (21,00 – 42,00).



Графикон 12. Поређење вредности испод криве различитих скоринг система у предвиђању смртног исхода

ROC криве показују да ИАП, Мортел и Балтазар (CTSI) могу да буду маркер за смртни исход.

ИАП area = 0,887, $p < 0,0005$.

Мортел area = 0,7907, $p < 0,0005$.

Балтазар area = 0,799, $p < 0,0005$.

Табела 32. Сензитивност, специфичност и пресечна тачка (cut-off) за ИАП, Мортел и ризик

Параметар	Cut-off	Сензитивност (%)	Специфичност (%)
ИАП	15,5	75,0	70,8
Мортел	9	71,9	93,7
Ризик	30	96,9	91,7

Табела 33. Резултати бинарне логистичке регресије

	Униваријантна анализа		Мултиваријантна анализа	
	Количник ризика	р	Количник ризика	р
Старост	1.033 (1.003 – 1.064)	0.029		
Трајање симптома	0.946 (0.903 – 0.991)	0.019	0.910 (0.845 – 0.979)	0.012
БИСАП	3.323 (1.703 – 6.487)	< 0.0005		
АРАСНЕ	1.137 (1.041 – 1.243)	0.004		
SOFA	1.448 (1.117 – 1.877)	0.005		
Колекције	1.603 (1.079 – 2.381)	0.019		
ИАХ	1.950 (1.421 – 2.676)	< 0.0005	4.230 (1.442–12.404)	0.009
Мортел	4.297 (2.213 – 8.346)	< 0.0005		
CTSI	1.615 (1.284 – 2.029)	< 0.0005	4.856 (1.465–16.090)	0.010

Униваријантна бинарна логистичка регресија показује да на смртни исход утичу старост, трајање симптома, BISAP, APPACHE, SOFA, колекције, MSCT, IAP, Мортел и CTSI Baltazar. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да на смртни исход утичу трајање симптома ($p = 0,012$), IAP ($p = 0,009$) и CTSI ($p = 0,010$). Дакле, трајање симптома, IAP и CTSI (Baltazar) су независни предиктори за смртни исход.

Odds ratio за трајање симптома је 0.910 (0.845 – 0.979). Што дуже трају симптоми мањи је ризик.

Odds ratio за ИАХ је 4.230 (1.442 – 12.404). Степен ИАХ већи за 1 степен повећава ризик од смртог исхода око 4 пута.

Odds ratio за CTSI Baltazar је 4.856 (1.465 – 16.090). CTSI већи за 1 повећава ризик од смртог исхода око 5 пута.

Коришћењем резултата мултиваријантне бинарне логистичке регресије може да се формира модел који одређује ризик (у процентима) од смртог исхода за сваког испитаника.

Модел је дат формулом

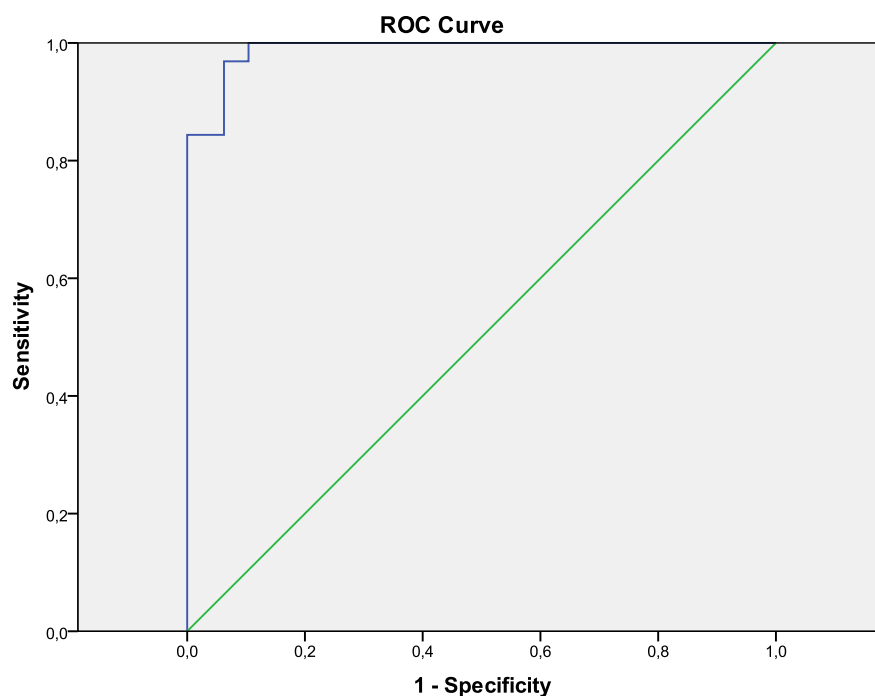
$$\text{Ризик} = e^{\text{сума}}(1+e^{\text{сума}}) \cdot 100, \quad \text{где је}$$

$$\text{Сума} = - 0,095 \cdot \text{трајање симптома} + 1,442 \cdot \text{IAP} + 1,580 \cdot \text{CTSI} - 32,414$$

Ради илустрације наводимо ризике од смртог исхода за првих десет болесника.

Редни број	Ризик (%)
1	2,81
2	0
3	0
4	85,77
5	0
6	0
7	99,96
8	20,36
9	2,81
10	100

Добијена променљива **ризик** даје одличне резултате на нашем узорку. ROC крива за ову променљиву дата је на слици Y.



Графикон 13. Поређење вредности испод криве за варијаблу **ризик** у предвиђању смртог исхода

Површина испод криве (area) је 0,989, а $p < 0,0005$. Пресечна тачка (cut-off) је 30, сензитивност је 0,969 (96,9 %)а специфичност 0,917 (91,7 %).

Ефикасност овог модела требало би тестирати на будућим испитаницима.

6. ДИСКУСИЈА

Акутни панкреатитис (АП) је запаљенски процес са различитом морфолошком презентацијом која варира од лаког едематозног облика до тешке некротичне форме. Тежак облик АП се одликује развојем некрозе, апсцеса, хеморагије, псеудоцисте и ендogene интоксикације са оштећењем виталних органа (јетре, бубрега, плућа, срца и др.).

Обзиром да је АП болест која може бити праћена озбиљним компликацијама и леталним исходом врло је важно на време проценити тежину клиничке слике како би се предвидео исход болести и применили одређени терапијски протоколи. У последње две деценије било је доста покушаја и студија којима би се утврдили специфични прогностички параметри за рану и брзу класификацију тежине болести али они на жалост нису дали резултате. У периоду од 1993. до 2011. објављено је 447 чланака и 82 ревизије са циљем класификације тежине АП (140) и које су показале већи значај инфекција перипанкреатичних компликација од присуства некрозе на висок степен морталитета (141, 142).

У нашој студији, истраживање је споведено на 80 болесника оболелих од АП, старости од 18 до 80 година, који су лечени на Клиници за општу хирургију и Клиници за анестезиологију и интензивну терапију ВМА у Београду. Просечано време хоспитализације наших болесника је износило 34,5 дана што се доводи у везу са чињеницом да је 91,3% болесника имало компликације које су условиле дужи боравак у болници. Слични подаци су добијени у студији спроведеној 2011. где је хоспитализација болесника са компликацијама АП била дужа од 28 дана (143).

Последњих година, услед напредка дијагностичких и терапијских протокола дошло је до смањења смртности од АП, тако да је летални исход у неким студијама износио 11% и 15% (144,145,146). Код болесника са компликацијом, смртност је износила 47%, (147) док се у нешто старијој литератури он износио 80%, као резултат некрозе панкреаса (148,149). У нашој студији учесталост смртог исхода је била 40% у односу на укупан број болесника. Обзиром да су компликације постојале код 91,3% болесника, наши налази се слажу са истраживањем које је спровео Halonen 2002. године и Наумовски-Михалић 2011 (143, 147). године. У студији спроведеној 2007. године, код 204 болесника са АП, у издвојеној групи од 47 болесника за

значајно оштећења органа умрло је 2 болесника а у групи од 27 болесника који су поред оштећења органа имали и инфекције перипанкреатичних компликација смртност је износила 27% (150). Наши резултати указују на постојање статистички значајне разлике ($p = 0,024$) између броја година преживели и умрлих болесника односно да је смртност била већа код старијих болесника што се може довести у везу са пратећим коморбидитетом и дужем временском трајању етиолошких фактора, узрока АП.

Етиолошки фактори АП су многобројни и могу се поделити у неколико група као што су: опструктивни, токсични, метаболички, трауматски, генетски, инфективни, васкуларни, тропски и остали (151). Од свих узрочника највећу инциденцу је имао билијарни панкреатитис 38% док је алкохолни АП имао инциденцу 36% (152). Инциденца етиолошких фактора зависи и од географског подручја, искуства и дијагностичких могућности установа да препознају болест, популације становника и животних навика људи. Тако, алкохолизам је најчешћи узрок АП у Финској, Мађарској, Шведској и УСА (153) а жучни каменци у Грчкој, Италији и Великој Британији (154). У нашој студији холелитијаза била најзаступљенији етиолошки фактор (41,2%) а најређи узрок су били тумори панкреаса са учесталошћу од 1%. Алкохолизам је био заступљен код 21% пацијената

Последњих година је нагло порасло интересовање за ИАХ и АСХ као узроке органске дисфункције, повећаног морбидитета и морталитета критично оболелих болесника. Препознавање повишеног интраабдоминалног притиска као предиктора интраабдоминалне хипертензије (ИАХ) и његово благовремено третирање значајно је утицало на исход лечења. АСХ се дефинише као клиничка манифестација патолошког повећања ИАП уз пратеће компликације најчешће на респираторном, кардиоваскуларном, бубрежном, гастроинтестиналном и централном нервом систему. Због све веће учесталости АСХ врло је битно његово благовремено препознавање и из тих разлога препоручује се рутинско мерење ИАП треба примењивати код свих болесника са повишеним ризиком (155, 156, 157).

Нормалне вредности ИАП-а крећу се око 6,5 mmHg и варирају током респираторног циклуса, а могу бити повишене у трудноћи и код гојазних особа за 10-15 mmHg, без значајних патофизиолошких поремећаја (158).

Дијагнозе ИАХ и АСХ зависе од тачности технике за мерење ИАП. У клиничкој пракси, директно мерење интраабдоминалног притиска се показало непрактично, јер

је захтевало пласман инвазивне линије у перитонеални простор искључиво у циљу мерења притиска или пласирањем катетера у доњу шупљу вену. Ове методе су инвазивне и праћене одређеним ризиком (159,160) Срећом, поуздан, индиректан начин процене интраабдоминалног притиска постоји. Та метода се зове цистична манометрија (161, 162) или трансвезикално мерење и она је била примењена код свих наших пацијената. Fusco и сарадници су показали да овај неизван метод мерења доводи до најмањих одступања и грешака у добијеној вредности ИАП (163). Ову методу мерења препоручује и Светска асоцијација за компартмент синдром.

Рано препознавање ACS поред адекватног начина мерења ИАП захтева и одређивање трајања као и граничне вредности повишеног ИАП при којима постоји највећи ризик настанка ACS. Код наших болесника ИАП је мерен два пута дневно, на 12h. До сада нису постављени критеријуми о учесталости мерења, чак ни од Светског удружења за компартмент синдром (WSACS). У неким радовима се препоручује да се мерење спроводи на 4-6 сати. (Ману 2013-).

Валидност употребе вредности ИАП у клиничком одлучивању представља његову способност да правилно класификује испитанике у групе са и без компартмент синдрома. Анализа различитих, измерених, вредности ИАП имала је за циљ одређивање сензитивности и специфичности сваке од посматраних вредности.

Сензитивност у нашем случају представљала је вероватноћу појаве ACS код испитаника са присутним фактором ризика (повишена вредност ИАП) и служила нам је као параметар да открије болеснике са ACS. Највећа сензитивност у процени ризика је забележена код вредности ИАП 14,5mmHg и износила је 89,4% док је најмања била код ИАП од 15,5mmHg 66,7%. Анализом ROC криве смо утврдили да повишене вредности ИАП 6-ог дана са највећом вероватноћом (93,8%) указују на појаву овог синдрома. Наше резултате нисмо могли да компарирамо са сличним због недостатка података у другим истраживањима.

На основу вредности ИАП, у нашој студији, сви болесници су бити подељени у две експерименталне групе: прву групу су чинили болесници са ИАП-ом од 12-20mmHg (60 болесника), а другу са ИАП-ом преко 20 mmHg (20 болесника). Вредност ИАП је имала значаја на степен преживљавања болесника. Повећањем вредности ИАП расте и вероватноћа од неповољног исхода и попуштања органа, што је и показано нашом студијом. Прихваћено је да вредност овог параметра већа од

25 mmHg знатно увећава ризик од настанка синдрома мултиплог органског попуштања (MOFS) и ACS (164)

Уочено је да је код вредности ИАП ≥ 20 mmHg смртност болесника била већа, као и да су ти болесници били старијег животног доба ($68,60 \pm 10,03$) што се може довести у везу са пратећим коморбидитетом и постојањем компликација али и са чињеницом да ИАХ тежег степена доводи до органске дисфункције и развоја ACS (155). ИАХ и ACS оштећују већ погођену перфузију панкреаса, олакшавају транслокацију цревних бактерија и олакшавају развој MODSа и на тај начин утичу на лошији исход болести.

Постојање статистички значајне разлике између варијабли старост и вредности ИАП већих или мањих од 20 указују на % смртности старијих болесника. Код 62 болесника тј 77,5% је постојала некроза панкреаса од којих је 65% имало некрозу тешког степена. Нашом студијом смо показали да је вредност ИАП у директној корелацији са степенем некрозе и исходом лечења болесника.

ИАХ се јавља као пратећи рани феномен код тежих облика АП и њена инциденца је 60-80%. Она настаје као последица упалног процеса, повећаног пермеабилитета капилара, ретроперитонеалног едема, колекцијатечности, асцит и илеус, а може бити и јатрогена. Такође се може манифестовати у каснијој фази, често повезана са локалним панкреасним компликацијама. ИАХ је у вези са смањеном дисфункцијом органа, посебно кардиоваскуларног, респираторног и реналног система и чини једну од клиничких симптома ACS. Упркос примена различитих терапијских поступака морталитет код болесника са ACS је висок: 50-75% (164). Нашом студијом је показано да повећање ИАП доводи до веће дисфункције органа и следствено томе већег морталитета посебно код болесника са ИАХ, где је ИАП ≥ 20 смртност била 4 пута већа у односу на болеснике са нижим степеном ИАХ.

Док конзервативни третман игра главну улогу у превенцији и збрињавању физиолошких поремећаја и органске дисфункције због повишеног ИАП, хируршка декомпресија се често сматра јединим третманом код угрожавајућег ACS. Сви болесници из наше студије са ИАХ / ACS су иницијално збринуте конзервативним методама. У покушају да се снизи повишен ИАП примењивани су назогастрична декомпресија (сонда), прокинетици, седација, аналгезија и инфузиони раствори. Болесници код којих је изостао брз опоравак након примене ових конзервативних

мера подвргнути су перкутаној абдоминалној декопресивној дренажи или оперативном третману. Упркос очигледном побољшању физиолошких параметара унутар 24 часа од декопресије, клинички значај ACS код болесника са АП је у нашој студији делимично илустрован већом вероватноћом за настанак панкреасне инфекције, МОДС и морталтета. Сви спроведени терапијски протоколи су били у складу са примењеним методама лечења у другим студијама (155,156, 165).

Гранична вредност ИАП при којој долази до настанка некроза панкреаса у нашој студији је износила 15,5 mmHg. У истраживању из 2004. године прихваћено је да гранична вредност ИАП износи 15 mmHg (166,167,168). Мале разлике у измереним вредностима ИАП могу се приписати различитим начинима мерења овог параметра. Јап и сарадници сматрају да вредности ИАП од 8 -12 mmHg такође могу да смањењем панкреасне перфузије узрокују настанак панкреасне некрозе (169).

Праћење вредности биохемијских параметара као што су концентрација амилазе у крви и урину, CRP и PCT има значаја у процени тежине болести и прогнозе. Повишене вредности CRP и PCT су у директној вези са тежином АП и степеном некрозе панкреаса што смо и показали нашим истраживањем. Повећане концентрације PCT у серуму се региструју између 24 и 36 сати, посебно код болесника где постоји инфекција некротичног ткива. (170, 171). У сличним истраживањима спроведеним у више центара где су праћене вредности CRP и PCT узастопно 21 дан, запажено је да је концентрација PCT, за разлику од CRP, била значајно повишена у случају панкреасне некрозе, код болесника са синдромом вишеорганске дисфункције (MODS), код свих болесника где је био нужан хируршки захват и код умрлих болесника. Студије које су истраживале PCT су указале на значај овог параметра за процену ризика настанка компликација (170,171,172,173)

За процену тежине болести и исхода лечења оболелих од АП развијени су такозвани „skoring„ системи као што су APACHE II, модификовани Glazgov skor, BISAP skor и др. На основу СТ снимака Балтазар и сарадници (174) су развили СТ индекс тежине (CTSI - CT several index), помоћу кога се може дефинисати морфолошка процена тежине АП-а. CTSI је поуздан метод за процену тежине болести и откривање локалних компликација (175). Модификацију овог скорa је урадио Morteale и сарадници (176). Овај скор је био у одличној корелацији са дужином болничких дана, инциденцијом инфекције и оштећењем органа (177). Вредности APACHE II, модификованог Glazgov skora, CRP48 и PCT48 су биле

знатно повишене код пацијената који су имали ИАХ уодносу на пацијенте са нормалним вредностима ИАП (168), што смо и ми показали нашим истраживањем.

Статистичком обрадом података из наше студије показали смо да на смртни исход утичу старост, трајање симптома, вредности скорова BISAP, APPACHE II, SOFA, присуство колекција, постојање некрозе, IAP, Мортел и CTSI (Baltazar) скор. У сличном истраживању спроведеном на 72 болесника Ајау Khanna и сарадници су показали да се APPACHE II скор може користити као поуздан предиктор смртног исхода код болесника са АП (178). У мултицентричној студији која је обухватала 36248 болесника оболелих од АП, Wu и сарадници су дошли до закључка да "BISAP" скоринг систем има бољу предиктивну способност од APACHE II. Нашом студијом смо показали да трајање симптома, IAP и CTSI Baltazar су независни предиктори за смртни исход. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да на смртни исход утичу трајање симптома ($p = 0,012$), IAP ($p = 0,009$) и CTSI ($p = 0,010$). Odds ratio за трајање симптома је 0.910 (0.845 – 0.979). Што дуже трају симптоми мањи је ризик. Odds ratio за IAP је 4.230 (1.442 – 12.404). IAP- градус већи за 1, повећава ризик од смртног исхода око 4 пута. Odds ratio за CTSI Baltazar је 4.856 (1.465 – 16.090). CTSI већи за 1 повећава ризик од смртног исхода око 5 пута. Истраживања су показала и да је CTSI поуздан метод за процену тежине болести и откривање локалних компликација (180, 181,182,183,184).

За рано откривање тешких облика АП, ИАХ и ACS врло је битно спровести одређене дијагностичке поступке као што су мерење ИАП, примена CTSI Baltazar и Мортел скорова, који не одузимају много времена, могу се рутински примењивати и њихово одређивање није скупо, а имају улогу у процени преживљавања и указују на потребу одређених терапијских поступака.

7. ЗАКЉУЧАК

Тежак облик акутног панкреатитиса је комплексна болест дефинисана перзистентном инсуфицијенцијом органа, која било у раној или касној фази, зависно од тежине клиничке слике може бити праћена бројним компликацијама и смртним исходом. Нашом студијом смо приказали утицај вредности интраабдоминалног притиска као и дужину његовог трајања на појаву ACS, степена некрозе панкреасног ткива као и других фактора који су утицали на исход овог обољења. На основу добијених резултата можемо да закључимо следеће:

1. Најзаступљенији етиолошки фактор за настанак АП је била холелитијаза (41,2%), а најређи узрок су били тумори панкреаса (1%).
2. Гранична вредност ИАП при којој постоји највећи проценат ризика за настанак ACS је 14,5 mm Hg.
3. Највећа вероватноћа појаве ACS постоји 6-ог дана трајања повишених вредности ИАП.
4. На преживљавање болесника оболелих од АП утичу: вредност ИАП, старост болесника, трајање симптома, вредности скорова BISAP, APPACHE, SOFA, Мортел, CTSI Baltazar и MSCT (степен некрозе).
5. Процент преживљавања болесника где је ИАП био мањи од 20 mmHg је 4 пута био већи у односу на болеснике где је ИАП био већи од 20 mmHg
6. ИАП, CTSI Baltazar и модификовани CTSI Mortel су предиктори за смртни исход.
7. Гранична вредност ИАП-а при којој настаје некроза је 15,5 mm Hg.

8. Градус ИАХ је у корелацији са степеном некрозе панкреаса и перипанкреасног ткива.
9. Постоји директна корелација између вредности ИАП, CRP48, PCT48, Мортел, CTSI Baltazar скорова и степена некрозе.
10. Коришћењем резултата мултиваријантне бинарне логистичке регресије може да се формира модел који одређује ризик (у процентима) од смртог исхода за сваког испитаника.

Вредност нтраабдоминалног притиска код болесника са АП има велики значај јер се на основу њега благовремено може предвидети настанак тешког облика овог обољења, проценити степен некрозе панкреаса и предузети интензивне мере лечења. Из тог разлога је врло значајно мерити и пратити вредности ИАП које се могу користити и за одређивање ризика од смртог исхода, чији модел израчунавања смо и представили у нашој студији али ефикасност овог модела требало би тестирати у будућим студијама.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Fitzgerald PJ. Medical anecdotes concerning some diseases of the pancreas. In: Fitzgerald PJ, Morrison AB, eds. The pancreas. Baltimore: Williams and Wilkins, 1980; 1-29.
2. Major RH. A history of medicine. Springfield: Charles C Thomas, 1954; 182:503-4.
3. Mettler CC. History of medicine. Philadelphia: Blackiston, 1947; 83, 125, 131, 142, 182, 183.
4. Singer C. A short history of anatomy from the Greeks to Harvey. New York: Dover Publications, 1957;111.
5. Brunshwig A. The surgery of pancreatic tumor. St. Louis: CV Mosby, 1942;117-27.
6. Whipple AO. Present-day surgery of the pancreas. N Engl J Med 1942; 228:515-26.
7. Garrison FH. An introduction to the history of medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1929; 554-890.
8. Mijač M, Draganić V, Radonjić V. Anatomija čoveka-abdomen i karlica. 3. izdanje. Beograd: Savremena administracija, 2005; 125-31.
9. Sailer J. Glišić. Pankreatitis-etilogija, patogeneza, klinička slika, fizički i laboratorijski pregledi, lečenje. In: Glišić, Perišić, Davčev, Hadžić, Satler, eds. Gastroenterologija. Beograd: Naučna knjiga, 1990; 785-796.
10. Niederhuher JE. Fundamentals of surgery. Stamford: Apeltion BzLange, 1974; 375.
11. Kleinerman R, John A, Etienne D, Turner B, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M. Giovanni Domenico Santorini (1681-1737): a prominent physician and meticulous anatomist. Clin Anat 2014; 27(4):545-7.
12. Joseph von Mering, Oskar Minkowski. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Centralblatt für klinische Medicin, Leipzig 1889; 10(23): 393–394.
13. Medich DS, Lee TK, Melhem MF, et al. Pathogenesis of pancreatic sepsis. Am J Surg 1993; 165:46-50.
14. Banks PA. Infected nekrosis: morbidity and therapeutic consequences. Hepatology 1991; 38: 116-19.
15. Vidarsdottir H, Möller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2013; 25(9): 1068-1075.

16. Bakker OJ, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Dutch Pancreatitis Study Group. Extrapancreatic necrosis without pancreatic parenchymal necrosis: a separate entity in necrotizing pancreatitis? *Gut* 2012; 18: 143–149.
17. Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96: 267-273.
18. Van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis (PANTER trial). *N Engl J Med* 2010; 362: 1491-1502.
19. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 813-820.
20. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-1652.
21. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744.
22. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1340-1344.
23. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(3): 1-9.
24. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997; 25: 1789-1795.
25. Cobb JP, O’Keefe GE. Injury research in the genomic era. *Lancet* 2004; 363: 2076-2083.
26. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 710-715.
27. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 293-302.

28. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-744.
29. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al.. Dutch Pancreatitis Study Group. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1254-1263.
30. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.
31. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing pancreatitis): abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 643-649.
32. Pelaez-Luna M, Vege SS, Petersen BT, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc* 2008;68: 91-97.
33. Otsuki M, Koizumi M, Ito T, Shimosegawa T. Aggravation factors and fatality rates of acute pancreatitis - analysis of a nationwide survey of acute pancreatitis in Japan. In: Berhardt LV, eds. *Advances in Medicine and Biology*. New York: Nova Science Publishers, 2013; 147-160.
34. Ogawa M, Hirota M, Hayakawa T, Matsuno S, Watanabe S, Atomi Y et al. Development and use of a new staging system for severe acute pancreatitis based on a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 2002; 25: 325-330.
35. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Hirata K et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 78-82.
36. Otsuki M, Hirota M, Arata S, Koizumi M, Kawa S, Kamisawa T et al. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3314-3323.
37. Zyromski N, Murr MM. Evolving concepts in the pathophysiology of acute pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 235-7.
38. Milev B., Mirković D., Bezmarević M., Mišović S., Mitrović M., Jovanović M., Mirković Lj., Milev B., Radenković D. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrom. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(8): 674-680.
39. Juneja D, Gopal PB, Ravula M. Scoring systems in acute pancreatitis: which one to use in intensive care units? *J Crit Care* 2010; 25: 358.e9-358.e15.

40. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence. *Gut* 1985; 26:724-9.
41. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mossner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998; 16:45-9.
42. Clavien PA, Robert J, Meyer P, et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989; 210:614-20.
43. Bondestam S. Ultrasound-guided drainage of abdominal abscesses and fluid collection. *Ann Chir Gynaecol* 1993; 82:131-3.
44. Freny P.C. Dynamic computed tomography of acute pancreatitis in Buchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, eds. *Acute pancreatitis: novel concepts in biology and therapy*. Berlin-Viena: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1999; 225-35.
45. Badley III E.L. A Clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993; 128: 586-90.
46. Agarwal N. et al. Assessment of severity in acute pancreatitis. *Am J. Gastroenterol* 1991; 86: 1385-91.
47. Beger HG, Rau B, Iseman NR. Prevention of severe change in acute pancreatitis-prediction and prevention. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 140-7.
48. Makhija R, Kingsnorth A N. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 401-10.
49. Ranson HJC, Rifkind KM, Roses DF. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg.Gynaecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
50. Inirre CW. Ranson, Glasgow, Apache II systems: is the score above. In Buchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, eds. *Acute pancreatitis: novel concepts in biology and therapy*. Berlin-Viena: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1999; 199-209.
51. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: 15-39.
52. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis SIRS, and-CARS. *Crit care med* 1996; 24: 1125-28.
53. Bone RC, Grodysin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-43

54. Wilson C, Heads A, Shenkin A. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 177-81.
55. Mirković D, Šurbatović M, Filipović N, Radaković S. Prognostički značaj pro- i anti-inflamatornih citokina u proceni težine i ishoda akutnog pankreatitisa. *Jugoslav Med Biochem* 2005;24:253–7.
56. Salomone T, Tosi P, Palareti G. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-Dimer. *Pancreas* 2003; 26: 111-6.
57. Marshall JC. Multiple organ dysfunction syndrome. In McEakins JL. *Surgical infections*. Scientific American Inc 1994; 92.
58. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-74.
59. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69–81.
60. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC et al. A single-centre doubleblind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337–41.
61. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
62. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2: 201-205.
63. Leung TK, Lee CM, Lin SY, Chen HC, Wang HJ, Shen LK, Chen YY. Balthazar computed tomography severity index is superior to Ranson criteria and APACHE II scoring system in predicting acute pancreatitis outcome. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6049-6052.
64. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A, Whitcomb DC. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 435-441.
65. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, Banks PA. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1247-1251.

66. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Johannes RS, Morteles KJ, Conwell DL, Banks PA. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 966-971.
67. Oskarsson V, Mehrabi M, Orsini N, Hammarqvist F, Segersvärd R, Andrén-Sandberg A, Sadr Azodi O. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2011; 11: 464-468.
68. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 702-705.
69. Chauhan S, Forsmark CE. The difficulty in predicting outcome in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 443-445.
70. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, etiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 45-63.
71. Vidarsdottir H, Möller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2013; 25(9): 1068-1075.
72. Gürleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Sagman A. Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score, and Serum CRP Concentration for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2005; 6(6): 562-7.
73. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006; 59(4): 340-4.
74. Guo-Jun Wang, Chun-Fang Gao, Dong Wei, Cun Wang and Si-Qin Ding. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2009; 28; 15(12): 1427-1430.
75. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
76. Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 118-124.
77. Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU, Evans AC, Bishehsari F, Muddana V, Singh VK, Slivka A, Whitcomb DC, Yadav D, Banks PA, Papachristou GI. Comparison of

- existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 1476-1482.
78. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 26-48.
 79. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 115-127.
 80. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3090-3094.
 81. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 75-90.
 82. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 784-789.
 83. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, Imrie C, Tandon R. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 15-39.
 84. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(3): 1-9.
 85. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Pearson RK, Clain JE, Topazian MD, Levy MJ, Petersen BT. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 265-270.
 86. Bradley EL, Murphy F, Ferguson C. Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancreatography. *Ann Surg* 1989; 210: 495-503; discussion 503-504.
 87. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.
 88. Kempainen E, Sainio V, Haapiainen R, Kivisaari L, Kivilaakso E, Puolakkainen P. Early localization of necrosis by contrast-enhanced computed tomography can predict outcome in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83: 924-929.

89. Munoz-Bongrand N, Panis Y, Soyer P, Riché F, Laisné MJ, Boudiaf M, Valleur P. Serial computed tomography is rarely necessary in patients with acute pancreatitis: a prospective study in 102 patients. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 146-152.
90. Huang QL, Qian ZX, Li H. A comparative study of the urinary trypsinogen-2, trypsinogen activation peptide, and the computed tomography severity index as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1295-1299.
91. Mayumi T, Inui K, Maetani I, Yokoe M, Sakamoto T, Yoshida M, Ko S, Hirata K, Takada T. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 869-875.
92. Angst E, Storni F, Gloor B. Modern Surgical Concepts in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis—An Individualized Approach to the Patient. *Pancreat Disord Ther* 2013; 3:125.
93. Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42:681-689.
94. Ino Y, Arita Y, Akashi T, Kimura T, Igarashi H, Oono T, et al. Continuous regional arterial infusion therapy with gabexate mesilate for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:6382-67.
95. Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J, Gabryelewicz A. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas* 2010; 39: 863-867.
96. McMenamin DA, Gates LK. A retrospective analysis of the effect of contrast-enhanced CT on the outcome of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1384-1387.
97. Carmona-Sánchez R, Uscanga L, Bezaury-Rivas P, Robles- Díaz G, Suazo-Barahona J, Vargas-Voráčková F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000; 135: 1280-1284.
98. Fleszler F, FriedenberG F, Krevsky B, Friedel D, Braitman LE. Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequently unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis. *Am J Med Sci* 2003;325:251-255.

99. Angst E, Storni F, Gloor B. Modern Surgical Concepts in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis—An Individualized Approach to the Patient. *Pancreat Disord Ther* 2013;3:125.
100. Hwang TL, Chang KY, Ho YP. Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis: reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch Surg* 2000;135:287-290.
101. Uhl W, Roggo A, Kirschstein T, Anghelacopoulos SE, Gloor B, Müller CA, et al. Influence of contrast-enhanced computed tomography on course and outcome in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 24: 191-197.
102. Banks PA. Management of pancreatic pain. *Pancreas* 1991; 6(1)52.
103. Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ. Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1985;248:208-13.
104. English W. Abdominal compartment syndrome. Tutorial of the week number 120. [cited 2008 December 1]. Available from: <http://www.englishwilliam@hotmail.com/>.
105. Hunter JD. Abdominal compartment syndrome: an under diagnosed contributory factor to morbidity and mortality in the critically ill. *Postgrad Med J* 2008;84: 293–8.
106. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the international conference of experts on intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007;33:951–62.
107. Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002;26:1428–31.
108. Nebelkopf H. Abdominal compartment syndrome. *Am J Nurs* 1999; 99:53–6,58,60.
109. Lozen Y. Intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in trauma: pathophysiology and interventions. *AACN Clin Issues* 1999;10:104–12.
110. Swartz C, Wick JM. Abdominal packs: alternatives available. *Int J Trauma Nurs* 2002; 8:18–20.
111. Diebel L, Saxe J, Dulchavsky S. Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg* 1992; 58:573–755.

112. Walker J, Criddle LM. Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. *Am J Crit Care* 2003, 12: 367–71.
113. Radaković S. Prognostički značaj proinflammatory citokina u proceni težine ishoda akutnog pankreatitisa. *Jugoslav Med Biochem* 2005;24(4): 253–7.
114. Fabian TC. Damage control in trauma: laparotomy wound management acute to chronic. *Surg Clin North Am* 2007;87:73–93.
115. Schein M, Ivatury R. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 1998; 85(8):1027-8.
116. Combs H. The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure. *Am J Physiol* 1922; 61:159–70.
117. Orlando III R, Hartford C, Virginia AE, Portland Me, Lenworth MJ, Stadelmann KW, et al. The Abdominal Compartment Syndrome. *Arch Surg* 2004; 139:415–22.
118. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17:118–21.
119. Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, DiRaimo R, Machiedo GW. Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma* 1998; 45:433–89.
120. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intraabdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 33:45.
121. De Waele JJ, Hoste EA, Malbrain ML. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome - a critical analysis. *Crit Care* 2006; 10:R51.
122. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004;30:357–71.
123. Johna S, Taylor E, Brown C, Zimmerman G. Abdominal compartment syndrome: does intra-cystic pressure reflect actual intraabdominal pressure? A prospective study in surgical patients. *Crit Care* 1999; 3:135–8.
124. Pleva L, Sir M, Mayzlik J. Abdominal compartment syndrome in polytrauma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2004;148(1):81–4.
125. De Waele JJ, Benoit D, Hoste E, Colardyn F. A role for muscle relaxation in patients with abdominal compartment syndrome? *Intensive Care Med* 2003; 29:332.
126. Kopelman T, Harris C, Miller R, Arrillaga A. Abdominal compartment syndrome in

- patients with isolated extraperitoneal injuries. *J Trauma* 2000; 49:744–7.
127. Balogh Z, Moore FA. Intra-abdominal hypertension: not just a surgical critical care curiosity. *Crit Care Med* 2005; 33(2):447–9.
 128. Balogh Z, Moore FA. Postinjury secondary abdominal compartment syndrome. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, eds. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience, 2006; 178–94.
 129. Ivy ME. Secondary abdominal compartment syndrome in burns. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, eds. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience, 2006; 170–77.
 130. Hamad GG, Peitzman AB. Morbid obesity and chronic intraabdominal hypertension. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, eds. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience, 2006; 187–94.
 131. Bradley SE, Bradley GP. The effect of increased abdominal pressure on renal function in man. *J Clin Invest* 1947; 26:1010–22.
 132. Rutherford EJ, Skeete DA, Brasel KJ. Management of the patient with an open abdomen: techniques in temporary and definitive closure. *Curr Probl Surg* 2004; 41(10): 815–76.
 133. Stankovic N, Petrovic M, Drinkovic N, Bjelovic M, Jevtic M, Mirkovic D. Colon and rectal war injuries. *J Trauma* 1996;40(3suppl):S183-8.
 134. Bailey J, Shapiro MJ. Abdominal compartment syndrome. *Critical Care* 2000; 4(1):23–29.
 135. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30:822–9.
 136. Paula R. *Abdominal compartment syndrome*. Boston: Medical Publishing, [2009 updated]. Available from: <http://www.emedicine.com/>.
 137. De Waele JJ. Abdominal Compartment syndrome in severe acute pancreatitis – when to decompress? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008; 34: 11–6.
 138. Tal R, Lask DM, Keslin J, Livne PM. Abdominal compartment syndrome: urological aspects. *BJU Int* 2004; 93: 474–7.
 139. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 833–42.
 140. Cheatham ML. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and

- definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 10.
141. Halonen KI, Leppäniemi AK, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kemppainen EA, Haapiainen RK. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology* 2003; 3:309-315.
 142. Mentula P, Kylänpää ML, Kemppainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, et al. Early prediction of organ failure by combined marker in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005; 92: 68-75.
 143. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta classification (3rd revision). Assesed 1 april 2009.
 144. Naumovski-Mihalić S. Novi prognostički parametri u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitisa [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet; 2011.
 145. Grönroos JM, Nylamo EI. Mortality in acute pancreatitis in Turku University Central Hospital 1971-1995. *Hepato-gastroenterology* 1999;46:2572-4.
 146. Wison C, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg* 1990;77:731-4.
 147. Malcynski JT, Iwanov IC, Burchard KW. Severe pancreatitis. Determinants of mortality in a tertiary referral center. *Arch Surg* 1996;131:242-6.
 148. Halonen KI, Pettilä V, Leppäniemi AK, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Haapiainen RK. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2002;30:1274-9.
 149. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176:480-3.
 150. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000;28:91-5.
 151. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5043-5051.
 152. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug –induced pankreatitis: an update. *J Clin gastroenterol* 2005; 39: 709- 16.
 153. Gullo L, Migliori M, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24(3): 223-7.
 154. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P, Drewsen G, Eckerwall G. Incidence,

- management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J gastroenterol* 2004; 39: 891-4.
155. Dominguez-Munoz JE. *Clinical pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
 156. Pandurović M, Bajec DD, Gregorić PD, Jovanović B, Radenković DV, Jeremić V, et al. [Abdominal compartment syndrome in trauma patients]. *Acta Chir Iugosl* 2010; 57(4): 75-81. Serbian.
 157. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33: 315-322.
 158. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intraabdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 822-9.
 159. Malbrain M, Jones F. Intra-abdominal pressure measurement techniques. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, eds. *Abdominal Compartment Syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience, 2006; 19-68.
 160. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
 161. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995;346:1085-87.
 162. Malbrain M, Jones F. Intra-abdominal pressure measurement techniques. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M, eds. *Abdominal Compartment Syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience, 2006; 19-68.
 163. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30: 357-71.
 164. Fusco MA, Martin RS, Chang MC. Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology. *J Trauma* 2001; 50: 297-302.
 165. De Waele JJ, Leppäniemi AK. Intra-Abdominal Hypertension in Acute Pancreatitis. *World Journal of Surgery* 2009; 33: 1128-33.

166. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1190–1206.
167. Mertens zur Borg IR, Lim A, Verbrugge SJC, Ijzermans JNM, Klein J. Effect of intraabdominal pressure elevation and positioning on hemodynamic responses during carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic donor nephrectomy: A prospective controlled clinical study. *Surg Endosc* 2004; 18: 919-23.
168. Schwarte LA, Scheeren TW, Lorenz C, De Bruyne F, Fournell A. Moderate increase in intraabdominal pressure attenuates gastric mucosal oxygen saturation in patients undergoing laparoscopy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1081-7.
169. Malbrain ML. Is it wise not to think about intraabdominal hypertension in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2004; 10: 132-145.
170. Sato N, Endo S, Kasai T, Inoue Y, Fujino Y, Onodera M, et al. Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2004; 115-116:243-9.
171. Krzysztof Celiński, Agnieszka Mądro. Molekularni mehanizmi i biokemijski biljezi akutnog pankreatitisa. *Biochemia Medica* 2008; 18(2): 175-82.
172. Rau BM. Predicting severity of acute pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9: 107-15.
173. Bülbüller N, Dogru O, Ayten R, Akbulut H, Ilhan YS, Cetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for sever acute pancreatitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006; 12: 115-20.
174. De Waele JJ, Hoste E, Blot SI, Decruyenaere J, Colardyn F. Intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis. *Critical Care* 2005; 9:R452-7.
175. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-6.
176. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score, and Serum CRP Concentration for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2005; 6: 562-7.

177. Mortele KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1261-5.
178. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: 1-15
179. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, Dixit VK. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg* 2013; 367581.
180. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698–703.
181. Gurleyik G, Emir S, Kilicoglu G, Arman A, Saglam A. Computed Tomography Severity Index, APACHE II Score, and Serum CRP Concentration for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *J Pancreas* 2005; 6(5):562-7.
182. Arvanitakis M, Koustiani G, Gantzarou A, Grollios G, Tsitouridis I, Haritandi-Kouridou A, et al. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging—a comparative study. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 473–82.
183. Angst E, Storni F and Gloor B. Modern Surgical Concepts in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis— An Individualized Approach to the Patient. *Pancreat Disord Ther* 2013; 3 (3): 125.
184. Bollen L, Singh K, Maurer R, Repas K et al. Comparative Evaluation of the Modified CT Severity Index and CT Severity Index in Assessing Severity of Acute Pancreatitis. *AJR* 2011; 197: 386–392.
185. Mortele KJ, Mergo P, Taylor H, Ernst M, Ros PR. Renal and perirenal space involvement in acute pancreatitis: state-of-the-art spiral CT findings. *Abdom Imaging* 2000;25:272–278