

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



Др Марко Спасић

**АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА НАСТАНКОМ
КОМПЛИКАЦИЈА И/ИЛИ СМРТНОГ ИСХОДА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА
АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ**

Докторска дисертација

Ментор: проф. др Драган Чановић

Крагујевац, 2016. година

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	4
1.1 ИСТОРИЈАТ.....	4
1.2 ЕМБРИОЛОГИЈА ПАНКРЕАСА.....	6
1.3 УРОЂЕНЕ АНОМАЛИЈЕ ПАНКРЕАСА.....	7
1.4 ХИРУРШКА АНАТОМИЈА ПАНКРЕАСА.....	8
1.5 ХИСТОЛОГИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА ПАНКРЕАСА	10
1.6 АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС	12
1.7 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА.....	13
1.8 ЕТИОЛОГИЈА, ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА.....	14
1.9 ИМУНСКИ ОДГОВОР КОД АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	20
1.10 КЛИНИЧКА СЛИКА.....	23
1.11 ДИЈАГНОЗА БОЛЕСТИ И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА	24
1.12 КЛАСИФИКАЦИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	26
1.13 КОМПЛИКАЦИЈЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА.....	28
1.14 ТИПОВИ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	30
1.15 ПРОЦЕНА ТЕЖИНЕ И ПРОГНОЗА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	31
1.16 РАЗВОЈ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	37
1.17 ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА	38
2. ЦИЉЕВИ РАДА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ.....	43
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА	45
3.1 ВРСТА СТУДИЈЕ	45
3.2 ПОПУЛАЦИЈА	45
3.3 УЗОРКОВАЊЕ.....	46
3.4 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ	47
3.5 ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА.....	51
3.6 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	52
3.7 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	52
4. РЕЗУЛТАТИ.....	53
4.1 СТУДИЈА 1: АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА СМРТНИМ ИСХОДОМ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ.....	53
4.2 СТУДИЈА 2: АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА НАСТАНКОМ НЕКРОЗЕ ПАНКРЕАСА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ.....	109
5. ДИСКУСИЈА.....	136
6. ЗАКЉУЧАК.....	150
7. ЛИТЕРАТУРА.....	153

1. УВОД

1.1 ИСТОРИЈАТ

Први записи о панкреасу потичу још из доба око 300 година пре нове ере када је грчки анатом и хирург Херофилус из Калцедона први описао орган, али није дао његов тачан назив. (1) Реч панкреас потиче од две грчке речи: „пан“, што значи све, и „креас“, што значи месо, а први који је описао орган који се јасно издваја од мезентеричних лимних чворова је Руфос из Ефесуса, вероватно вођен тиме да орган не садржи хрскавицу или кост назвао га је „све-месо“. (2) Клаудије Гален, римски лекар и филозоф грчког порекла, дао је први анатомски опис панкреаса и сматрао је да је његова улога да послужи као „јастук“ за заштиту великих крвних судова, који леже одмах иза њега. Такомо Беренгарио да Карпи (1460-1530) је био италијански лекар који је написао књигу „Anatomia Carpi“, а описао је жучни вод и панкреас као секреторну жлезду, што га је чинило славним анатомом у периоду пре Везалијуса. Следбеник Галена, који се сматра оцем модерне анатомије човека Андреас Везалијус (1514-1564) из Брисела је 1543. године, иако је имао само 28 година, урадио прве илустрације панкреаса које је представио у петој књизи свог дела „Седам књига о грађи људског тела“ или на латинском: „De humani corporis fabrica libri septem“, која је свакако једна од најугицајнијих књига икада написаних о људском телу. (3)

За разлику од Галена, који је своја запажања бележио на основу дисекција рађених на мајмунима, Везалијус је морао да исправи читав низ грешака које је описао Гален, с обзиром на разлике у односу на анатомију човека коју је изучавао Везалијус. Рад Везалијуса се наставља 1642. године открићем панкреатичног канала од стране Јохана Георга Вирсунга (1589–1643), немачког анатома, који је радио као просектор у Падови, што се показало да је једна од великих прекретница у историји сазнања о панкреасу. (3)

Занимљиво је да је Вирсунг радио дисекцију на лешу осуђеника на смрт и да у том тренутку није знао чему служи канал који је открио, и за који је мислио да представља артерију или вену, али се често питао зашто у њему никад не види крв. Био је довољно мудар и опрезан, па је своје откриће угравирао на бакарну плочу и направио седам идентичних копија. (Слика 1)



Слика 1. Бакрорез који је урадио Вирсунг, где описује главни панкреасни вод. (Преузето са веб-сајта http://www.wikiwand.com/sv/Johann_Georg_Wirsung)

Годину дана пре открића Вирсунга, Морис Хофман је 1641. године, приликом дисекције петла, нашао панкреасни вод, и о свом открићу је обавестио свог учитеља Вирсунга, (1) што му је дало за право да пет година након Вирсунгове смрти тврди да је он први открио панкреасни вод у гуштерачи петла, што је био повод да Вирсунг касније започне трагање за истим таквим водом у панкреасу човека. Вирсунг је убијен 1643. године од стране студента медицине Камбијера из непознатих разлога и коначно око 20 година од његове смрти, 1685. године његов колега Јохан ван Хорн, професор хирургије и анатомије из Леидена, признао је да је Вирсунг први описао панкреасни вод код човека и од тада се он назива „Вирсунгов канал“. Даља открића везана за анатомију панкреаса доводе се у везу са Рениером де Графом (1641-1673) који је 1664. године описао панкреасни сок, док Томас Вартон (1610-1673) 1656. године сврстава панкреас у жлезде, јер је приметио сличност површине ткива панкреаса са субмаксиларним пљувачним жлездама. (4) Абрахам Ватер (1684-1751) је 1720. године први описао испупчење мукозе дуоденума на месту где се спајају два вода, жучни и панкреасни, али не даје јасан опис ампуле. Значајна фигура 18. века био је Доменико Санторини (1681–1737), који је 1724. године објавио дело „Observationes anatomicae“ - детаљан приказ анатомског аспекта људског тела, где детаљно описује отворе панкреасног и жучног вода, док у својим осталим делима описује горњи панкреасни вод који и добија назив по њему. Први подаци који говоре о могућој функцији панкреаса појављују се у радовима Теодора Швана (1810–1882) немачког физиолога, док је функцију панкреасног

сока у варењу, експерименталним путем први пут описао 1850. године француски физиолог Клод Бернард (1813-1878). У 19. веку највише се истакао Руђиеро Оди (1864-1913) који је још као студент медицине описао групу мишићних влакана која окружују завршетак жучног и панкреасног вода, на чему се заснивала његова докторска дисертација, што је касније названо „Одијев сфинктер“. Иако он није први открио сфинктер, већ енглески лекар Францис Глисон, два века раније, Оди је први описао његове физиолошке карактеристике и значај. (5)

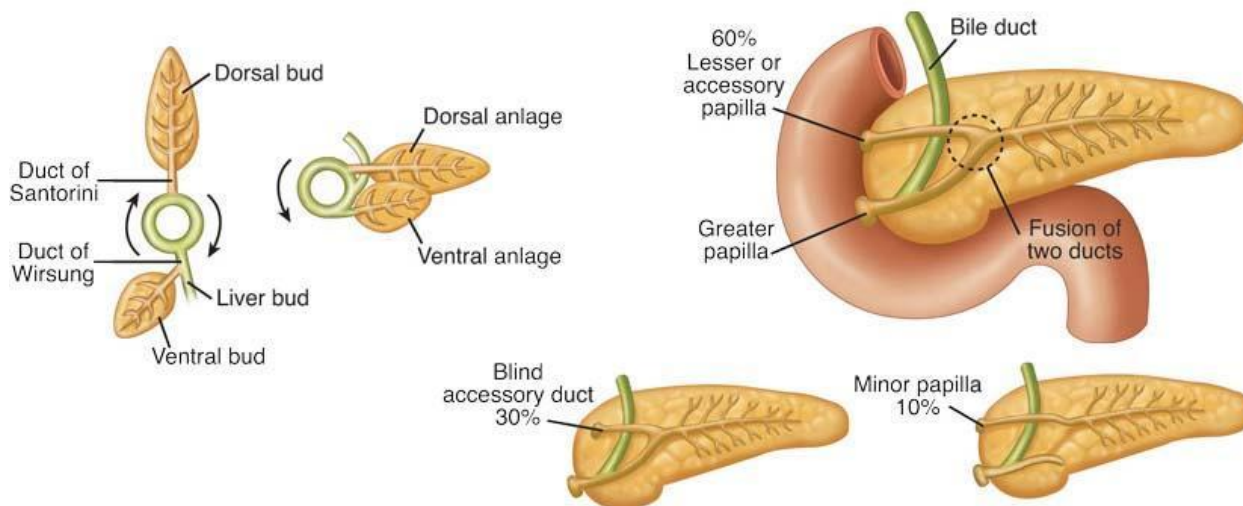
Историјат панкреатитиса везује се за холандског анатома и хирурга Николаеса Тулпа (1593-1674), који је 1652. године први описао клинички ентитет акутног панкреатитиса, који је још познат као инспирација за познато Рембрантово дело „The Anatomy Lesson of Dr Nicolaes Tulp“. (6) Рециналд Хубер Фиц (1843-1913) амерички патолог је први 1889. године дао приказ до тада мало познате болести након посматрања 53 пацијента са клиничким знацима акутног панкреатитиса раздвајајући: хеморагични, супуративни и гангренозни облик болести. (7) Он је веровао да акутни панкреатитис настаје као последица гастродуоденитиса који доводи до инфламације главног жучног вода. 1896. године аустријски патолог Ханс Кјари (1851–1916) уводи потпуно нову теорију „аутодигестије“-панкреаса код акутног панкреатитиса. (8)

Хипотезу „заједничког канала“ је заговарао амерички патолог Еуген Опи (1873–1971), уз претпоставку да камен заглављен у ампули оклудира и заједнички жучни вод као и панкреасни вод, па се формира један заједнички канал који може омогућити рефлукс жучи у панкреасни канал, активацију ензима и панкреатитис. (9)

1.2 ЕМБРИОЛОГИЈА ПАНКРЕАСА

Ембриолошки развој панкреаса траје од пете до осме недеље након зачећа. Два различита испупчења примарног црева се могу видети на почетку формирања панкреаса. Та испупчења су дорзални и вентрални панкреас, а дорзални део расте много брже него вентрални. Дорзални део настаје на левој страни дуоденума и састоји се од дорзалног канала, који комуницира директно са луменом примарног црева, док се вентрални део налази са десне стране дуоденума и повезан је са билијарним трактом и жучном кесом. Ротација вентралног панкреаса почиње са растом примарног црева, па око 37. дана након зачећа долази до спајања ова два дела, приликом којег се вентрални панкреас и билијарни тракт постављају испод дорзалног дела панкреаса. Нормално спајање вентралног дела жлезде и канала дорзалног дела доводи до стварања доминантног главног панкреасног вода који се улива у дуоденум заједно са главним жучним водом. Он постаје Вирсунгов канал, који се у већини случајева завршава у Ватеровој ампули, а окружен је Одијевим сфинктером. Канал из

дорзалног дела панкреаса може бити различите дужине у глави панкреаса и назива се Санторинијев канал. Ембриолошки дорзални панкреас чине: горњи део главе, тело и реп, док од вентралног дела настаје доњи део главе и кукасти наставак (*processus uncinatus*). (10, 11) (Слика 2)



Слика 2. Ембриолошки развој панкреаса. (Преузето из: Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition USA: McGraw-Hill Education 2014)

1.3 УРОЂЕНЕ АНОМАЛИЈЕ ПАНКРЕАСА

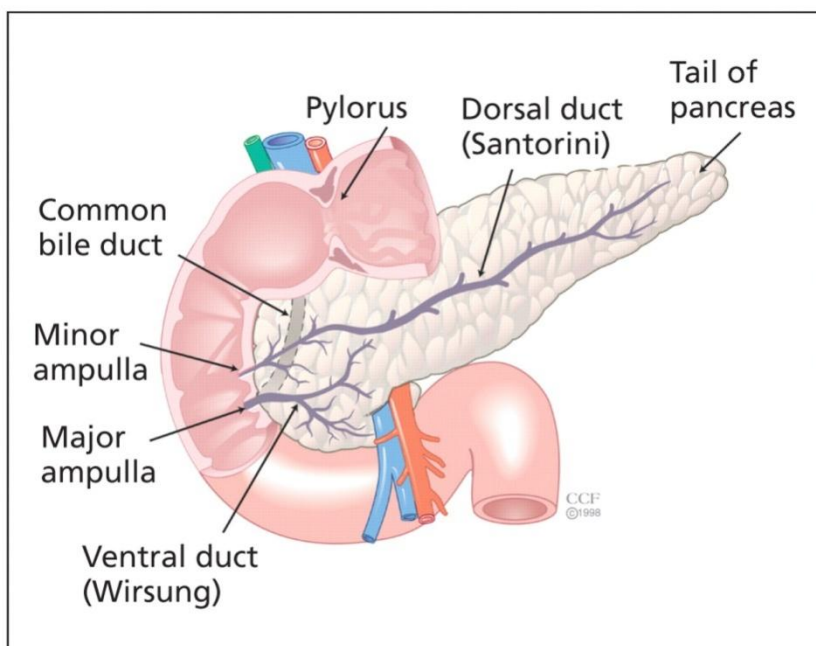
Агенезија дорзалног панкреаса је изузетно ретка аномалија када постоји непотпуна ембионална развијеност или у потпуности недостаје дорзални панкреас. Од 1911. године у литератури је објављено свега око 100 случајева. Пацијенти са овом аномалијом су углавном асимптоматски или се открију случајно приликом извођења дијагностичких процедура због других болести (12) Агенезија вентралног панкреаса, или агенезија целог панкреаса је инкопатибилна са животом. (13)

Ануларни панкреас је врло ретка аномалија када ткиво панкреаса у виду прстена окружује нисходни део дуоденума, и у око 75% случајева делимично, а у око 25% случајева потпуно сужава његов лумен. (14) Ова аномалија настаје због изостанка ротације вентралног дела панкреаса. У око 50% до 2/3 случајева, ануларни панкреас је асимптоматски, а када је симптоматски, манифестује се најчешће између 30. и 60. године живота. Симптоматологија подразумева абдоминални бол, повраћање, крварење из горњих партија дигестивног тракта због пептичког улкуса, акутни или хронични панкреатитис. (15)

Ектопични панкреас (аберантни панкреас) подразумева присуство ткива панкреаса које се налази ван нормалног панкреаса и има свој канал и васкуларизацију. Настанак

ектопичног панкреаса се објашњава лошом ротацијом или дорзалног или вентралног пупољка панкреаса током ембриогенезе. Најчешће се налази у зиду желуца, дуоденума, јејунума, илеума или на перитонеуму. (16)

Панкреас дивизум је најчешћа развојна аномалија панкреаса и има највећи клинички значај. Настаје због изостанка спајања дорзалног и вентралног канала након ротације вентралног пупољка, тако да секреција из горњег дела главе, тела и репа панкреаса одлази кроз Санторинијев канал у малу папилу, а секреција из доњег дела главе и кукастог наставка панкреаса одлази кроз Вирсунгов канал у велику папилу. (Слика 3) Ова аномалија је присутна у око 8-10% популације. (10) Клинички значај ове аномалије је у томе што могу настати рекурентни акутни панкреатитис, хронични панкреатитис и синдром панкреасног бола. Дијагностикује се ендоскопском ретроградном холангио-панкреатографијом (ERCP) и секретинским провокационим тестом, а лечење подразумева сфинктеротомију мале папиле, тј. дорзалног канала. (17)



Слика 3. Pancreas divisum. (Преузето из: Ng WK, Tarabain O. Pancreas divisum: a cause of idiopathic acute pancreatitis. СМАЖ 2009;180(9):949-51)

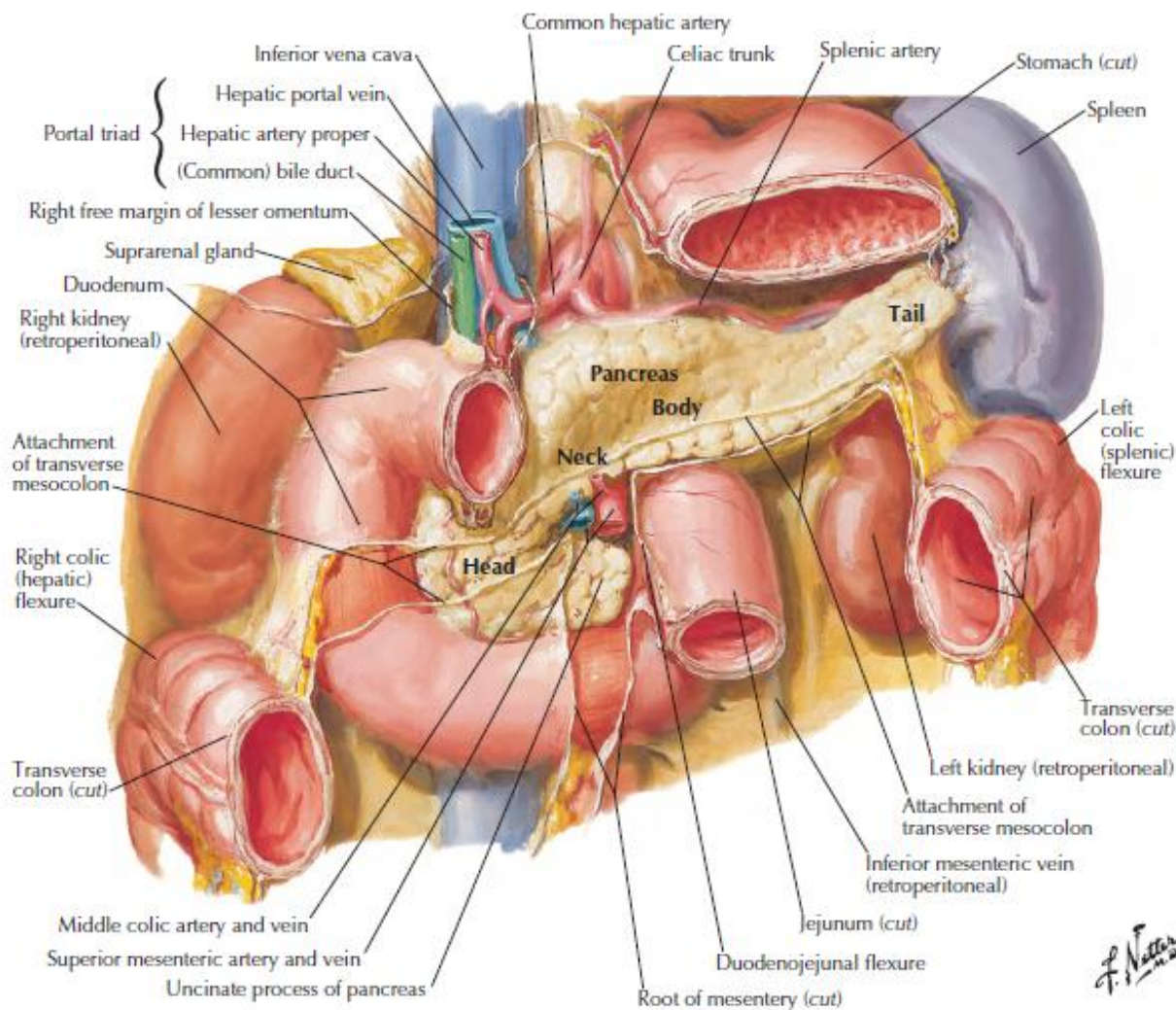
1.4 ХИРУРШКА АНАТОМИЈА ПАНКРЕАСА

Панкреас је ретроперитонеални орган који се налази у положају косо на горе, с десна на лево, полазећи од конкавитета дуоденума, где је панкреас најшири и најдебљи, ка хилусу слезине. (Слика 4) Његов највећи део се налази у надмезоколичном спрату, док се само доњи део главе и кукасти наставак налазе у подмезоколичном спрату абдомена. Пројекција панкреаса на предњи трбушни зид одговара горњој половини пупчаног предела. На задњем

трбушном зиду пројектује се у висини првог и другог слабинског пршљена. Састоји се од: главе, врата, тела и репа. Глава панкреаса се налази у конкавитету нисходног дела дуоденума, а непосредно иза главе панкреаса се налазе: доња шупља вена, десна ренална артерија и обе реналне вене. Директно испред портне вене се налази врат панкреаса. Портна вена настаје спајањем горње мезентеричне вене и лијеналне вене уз доњу ивицу врата панкреаса. Горња мезентерична артерија се налази паралелно и лево од горње мезентеричне вене, а *processus uncinatus* и глава панкреаса се увијају око десне стране портне вене и завршавају позади, близу простора између горње мезентеричне артерије и вене. Тело и реп панкреаса се налазе испред слезинске артерије и вене.

Тело панкреаса се налази испред аорте, на месту исходишта горње мезентеричне артерије. Врат панкреаса се налази непосредно испред првог и другог лумбалног пршљена и дели панкреас на скоро две идентичне половине. Део панкреаса, који се налази испред левог бубрега, чини реп панкреаса и смештен је близу хилуса слезине и у близини је лијеналне флекуре колоне. Главни жучни канал пролази задњом страном панкреаса и налази се у свом жлебу, све док у завршном делу не прође кроз ткиво панкреаса и споји се са главним панкреасним каналом (Вирсунговим каналом) у Ватеровој ампули која се налази у средњем делу друге порције дуоденума. Некада ово спајање изостаје и тада се сваки канал у папили улива одвојено. На крају сваког од ових канала се налази мишићни сфинктер, као и један заједнички за оба канала, што заједно чине целину која се назива Одијев сфинктер. Главни панкреасни канал је обично промера 2-3 милиметара и ближи је задњој страни панкреаса. Притисак у Вирсунговом каналу је за око два пута већи него у главном жучном каналу, што има значај у превенцији рефлука жучи у панкреасни канал.

Васкуларизација панкреаса потиче од грана *truncus coeliacus* и горње мезентеричне артерије. Од *a.gastroduodenalis* одвајају се две гране за панкреас, једна је *a.pancreaticoduodenalis anterior superior* која се анастомозира са *a.pancreaticoduodenalis anterior inferior*, која је грана горње мезентеричне артерије и граде предњи панкреатикодуоденални лук који васкуларизује главу панкреаса и дуоденум. Друга грана *a.gastroduodenalis* је *a.pancreaticoduodenalis posterior superior* која се спаја са *a.pancreaticoduodenalis posterior inferior*, граном горње мезентеричне артерије и тако чине задњи панкреатикодуоденални лук који васкуларизује дуоденум и задњу страну главе панкреаса. Тело и реп панкреаса исхрањују бочне панкреасне гране слезинске артерије. Вене панкреаса прате артерије и уливају се у слезинску вену и горњу мезентеричну вену. Лимфни судови панкреаса одлазе у лимфне жлезде, које се налазе око артерија које исхрањују панкреас. Главне групе лимфних жлезда су: горње и доње панкреатичне, панкреатикодуоденалне, и ретроперитонеалне. (18, 19)



Слика 4. Анатомија панкреаса. (Преузето из: Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Abdomen. Viscera (Accessory organs). Pancreas in situ. Philadelphia: Saunders - Elsevier, 2014: 281. ISBN: 978-1-4557-0418-7)

1.5 ХИСТОЛОГИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА ПАНКРЕАСА

Панкреас је жлезда са егзокрином и ендокрином секрецијом. Панкреас се састоји из строми и паренхима. Танка капсула панкреаса чини строму панкреаса, а од капсуле полазе септе које деле панкреас на мање режњеве. Паренхим панкреаса се састоји из егзокриног и ендокриног дела. Егзокрини панкреас чини око 85% ткива панкреаса, док ендокрини део чини свега 2%. Остатак од око 13% ткива панкреаса чине екстраћелијски матрикс и крвни судови.

Егзокрини панкреас је изграђен од већег броја лобула, а лобули се састоје од ацинуса и изводног дукталног система. Ацинуси су сачињени из две врсте ћелија, то су ацинусне и центрацинусне ћелије. Неколико десетина ацинусних ћелија, које су пирамидног облика,

организоване су у сферичном облику и чине ацинус, док се центроацинусне ћелије налазе у близини центра ацинуса и одговорне су за регулацију секреције воде и бикарбоната. Центроацинусне ћелије и ћелије интеркалатних каналића секретују воду и електролите, који се налазе у панкреасном соку. Ацинусне ћелије садрже зимогене грануле у којима се налазе панкреасни ензими у неактивној форми који се луче у центар ацинуса и мешају са водом и електролитима. Затим панкреасни сок одлази у интеркалатне каналиће, неколико оваквих каналића граде интерлобуларне канале, док око 20 ових канала граде главни панкреасни канал – Вирсунгов канал.

Ендокрини панкреас се састоји од око милион острваца које се називају Лангерхансова острвца, налазе се у целом панкреасу између ацинуса и различите су величине. Већа острвца се налазе око већих артериола и испуштају у крв своје продукте – хормоне, док се мања острвца налазе дубоко у панкреасном ткиву. Лангерхансова острвца се састоје из пет врста ћелија: алфа ћелије које секретују глукагон, бета ћелије које секретују инсулин, делта ћелије које секретују соматостатин, епсилон ћелије које секретују грелин, и ПП ћелије које секретују панкреасни полипептид. (Табела 1) Инсулин је најбоље проучен панкреасни хормон. За откривање инсулина 1920. године ортопеду Фредерину Бантингу и студенту медицине Чарлсу Бесту додељена је Нобелова награда за медицину. Глукорегулаторна улога инсулина је да инхибише стварање ендogene глукозе и да олакша транспорт глукозе у ћелије, чиме смањује њену концентрацију у плазми. Такође инхибише гликогенолизу, стварање кетона, а стимулише синтезу протеина. Глукагон је полипептидни хормон, а његово основно дејство је повећање концентрације глукозе у крви које се постиже процесима гликогенолизе и глуконеогенезе.

Ћелије Лангерхансових острваца	Хормон
α	Глукагон
β	Инсулин
δ	Соматостатин
ПП ћелије	Панкреасни полипептид

Табела 1. Хормони ендокриног панкреаса

Панкреасна секреција у 24 сата износи око 500-1000 милилитара панкреасног сока који је бистар, безбојан и без мириса. На лучење панкреасног сока утичу: холецистокинин, секретин, ацетилхолин и гастрин. За инхибицију панкреасног сока задужен је соматостатин.

Ацинусне ћелије секретују ензиме: амилазе, липазе и протеазе, који су одговорни за дигестију протеина, масти и угљених хидрата. (Табела 2) Панкреасне амилазе се секретују у активном облику и хидролизују скроб и гликоген до глукозе, малтозе и декстрина. Протеолитички ензими се секретују у неактивном облику као проензими и захтевају накнадну активацију у дуоденуму. Најзначајнији су трипсиноген, који се активира у трипсин под дејством фермента из дуоденалне мукозе, који се зове ентерокиназа, химотрипсиноген се активира у химотрипсин под дејством трипсина, док су остали мање важни протеолитички ензими карбоксипептидаза А и Б и еластаза који, такође, постају активни под дејством трипсина након његове активације. Панкреасна липаза хидролизује триглицериде до моноглицерида и масних киселина, док фосфолипаза која се ствара у неактивном облику, захтева активацију трипсином и тек у активној форми утиче на разлагање фосфолипида. У ацинусним ћелијама се стварају инхибитори панкреасних ензима, који спречавају превремену активацију ензима у панкреасу и тако штите панкреас од штетног дејства сопствених ензима. (20)

Ензим	Субстрат	Производ
Протеазе Трипсин и химотрипсин Карбоксиполипептидазе	Беланчевине Пептиди	Пептиди Аминокиселине
Липазе Фосфолипаза А	Триглицериди, диглицериди, моноглицериди Фосфолипиди	Глицерин и масне киселине Лизофосфатици и масне киселине
Амилазе	Скроб и гликоген	Трисахариди, дисахариди, моносахариди

Табела 2. Ензими егзокриног панкреаса

1.6 АКУТНИ ПАНКРЕАТИТИС

„Акутни панкреатитис је најстрашнији од свих несрећа које су у вези са абдоминалним органима, изненадност његовог почетка, неограничена агонија која га прати и смртност након њега, сврстава га у најопасније катастрофе“, (21) речи су Лорда Мојнихана,

који је још давне 1925. године дао дефиницију акутног панкреатитиса и од тог времена акутни панкреатитис је и даље болест са непредвидивим током и могућим лошим исходима.

Акутни панкреатитис је једно од најчешћих обољења гастроинтестиналног тракта које захтева хоспитализацију и може се дефинисати као инфламаторно обољење панкреаса са различитом клиничком презентацијом, које се може кретати од лаке до тешке форме болести и може дати локалне компликације, као и компликације на удаљеним органима и органским системима. Доминантни патолошки супстрат ове болести је акутна инфламација која обично није праћена фиброзом или је присутна минимална фиброза. (22)

Ова болест је повезана са високим ризиком за настанак компликација као и са високом стопом смртог исхода у случају испољавања тешких облика болести.

1.7 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Инциденца акутног панкреатитиса је у сталном порасту последњих година, како у европским земљама, тако и у Сједињеним Америчким Државама и земљама Блиског истока. Објављене студије показују различите резултате, када је учесталост акутног панкреатитиса у питању и тај број се креће од 5 до 80 оболелих на 100 000 људи са највећом инциденцом забележеном у САД, Пољској и Финској. (23)

Општа учесталост акутног панкреатитиса се разликује у одређеним земљама и износила је 27.6 пацијената на 100 000 људи 1999. године, а до 2010. године тај број је растао за 2.7% годишње и износио је 35.9 на 100 000 људи у Великој Британији. (24) Слична учесталост забележена је и у земљама у региону, па тако у Хрватској учесталост акутног панкреатитиса износи 24 до 35 пацијената на 100 000 људи годишње. (25) Највећа учесталост акутног панкреатитиса је забележена у Пољској и износи 99,96 на 100 000 људи у 2011. години (26), затим у Финској, где је тај број 73 пацијента на 100 000 људи 1989. године (27), а нешто мањи број, али, ипак, изнад просека, забележен је у САД и износи 49/100 000 до 2004. године. (28), а број лечених пацијената у САД се двоструко повећао 2009. године, у односу на 1998. годину и износи око 275 хиљада хоспитализација. (29)

Имајући у виду заступљеност акутног панкреатитиса према полу и годинама, уопштено, чешће обољевају мушкарци, док се тај однос мења, посматрајући узрок акутног панкреатитиса. Када је у питању акутни панкреатитис билијарног порекла, учесталост расте са годинама, подједнако и код мушкараца и код жена, а значајно је учесталији код оба пола испод 55 година живота, а подједнак број је забележен код старијих пацијената, док је код алкохолног акутног панкреатитиса, број оболелих мушкараца већи него број оболелих жена. (24)

Што се тиче морталитета код акутног панкреатитиса, он је и даље висок, посебно код тешке форме болести, а имајући у виду да су се дијагностичко – терапијски поступци и интензивно лечење и подршка ових пацијената доста мењали и прилагођавали пацијентима оболелих од акутног панкреатитиса, и износи мање од 1% код лаке форме болести, до 10-30% код тешке форме болести. (30, 31), док се, према неким другим студијама, морталитет код тешке форме креће и до 50%.

1.8 ЕТИОЛОГИЈА, ПАТОГЕНЕЗА И ПАТОФИЗИОЛОГИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Многи фактори могу бити повезани са настанком акутног панкреатитиса. То су: алкохол, болести билијарног тракта, хиперлипидемија, наслеђе, хиперкалцемија, траума (спољашња, хируршка и ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија - ERCP), исхемија (хипоперфузија, атероемболија, васкулитис), опструкција панкреасног канала (неоплазме, панкреас дивизум, лезије дуоденума и ампуларне регије), инфекције, отров, лекови, а може бити и идиопатски. (32) (Табела 3)

Етиологија акутног панкреатитиса
Конзумирање алкохола
Болести билијарног тракта
Хиперлипидемија
Наслеђе
Хиперкалцемија
Траума <ul style="list-style-type: none"> • спољашња • хируршка • ERCP
Исхемија <ul style="list-style-type: none"> • хипоперфузија • атеро-емболије • васкулитис
Опструкција панкреасног канала <ul style="list-style-type: none"> • неоплазме • Pancreas divisum

<ul style="list-style-type: none"> • лезије дуоденума и ампуларне регије
Инфекције
Отров
Лекови
Идиопатски

Табела 3. Узроци акутног панкреатитиса (32)

Најчешћи узрок акутног панкреатитиса представља билијарна калкулоза и чини око 40% до 50% свих акутних панкреатитиса, затим следи конзумирање алкохола са око 22% до 25% свих оболелих, а у око 15% случајева ради се о осталим, ређим узроцима, док у око 10% до 25% узрок акутног панкреатитиса се не може утврдити, тј. ради се о идиопатском акутном панкреатитису. (31, 33) Алкохол и лекови најчешће доводе до акутног панкреатитиса код пацијената између 30 и 40 година живота, док билијарна калкулоза и траума изазивају акутни панкреатитис најчешће у шестој деценији живота.

Механизам настанка билијарног акутног панкреатитиса након проласка камена из жучне кесе кроз заједнички жучни вод и кроз спој холедохуса са главним панкреасним каналом, није још увек у потпуности јасан, али постоји неколико теорија које то покушавају да објасне. Опи је још 1901. године заговарао теорију заједничког канала, према којој камен заглављен у Ветеровој ампули, омогућава рефлукс жучи у панкреасни канал. Друга теорија предлаже пролазну инкомпетенцију сфинктера узроковану проласком камена у дуоденум која омогућава пролазак садржаја из дуоденума у панкреасни канал као разлог настанка акутног панкреатитиса, али је ова теорија углавном одбачена, јер након сфинктеропластике или сфинктеротомије не настане увек акутни панкреатитис. Повећан притисак у панкреасном каналу, као последица опструкције билијарном калкулозом може довести до минималних оштећења канала и изласка панкреасног сока у интестицијум, ензимске активације и настанка акутног панкреатитиса, што је још једна теорија која објашњава настанак акутног панкреатитиса услед билијарне калкулозе. Ситна калкулоза билијарног тракта, кратак и широк цистикус и дужи заједнички део холедохуса и панкреасног канала пре уливања у дуоденум, могу повећати могућност настанка акутног панкреатитиса. Сматра се да је окултна микролитијаза најчешћи узрок код идиопатског акутног панкреатитиса.

Као и код акутног панкреатитиса узрокованог билијарном калкулозом, механизам настанка акутног панкреатитиса узрокованог алкохолом, није у потпуности разјашњен.

Након дуготрајног конзумирања алкохола, преко 10 година, а најчешће између 10 и 15 година, свакодневним уношењем око 80 до 150 грама етанола, повећава се ризик обољевања од акутног панкреатитиса. (34) Један од начина на који злоупотреба алкохола може довести до акутног панкреатитиса се објашњава тиме да етанол доводи до повећања стварања желудачне киселине и секундарне стимулације панкреасне секреције, што, такође, може довести до инфламаторних промена на дуоденуму и опструкције ампуларног предела. Алкохол, такође, делује токсично на ацинусне ћелије, доводи до спазма Одијевог сфинктера, повећава пропустљивост панкреасног канала, повећава стварање протеина у панкреасном соку, смањује количину бикарбоната, а све ово може довести до превремене активације ензима и последично до акутног панкреатитиса. (22) Акутни токсични ефекти алкохола на панкреас, доводе до акутног панкреатитиса који је реверзибилан, али честе понављане епизоде болести уз наставак конзумирања алкохола, доводе до прогресије и настанка хроничног панкреатитиса, који даје иреверзибилне промене на панкреасу. (35)

На трећем месту по учесталости, са око 4-5%, јесте акутни панкреатитис који настаје као компликација након ERCP-а. Ризик настанка акутног панкреатитиса након ERCP-а се повећава уколико ту процедуру спроводи неискусан лекар, ако пацијент има дисфункцију Одијевог сфинктера или ако се контраст понављано под притиском убацује у панкреасни канал и повећава интрадуктални притисак. (36) Превенција настанка акутног панкреатитиса након ERCP-а, код пацијената са високим ризиком, може се постићи интравенском хидрацијом пацијента, као и давањем нестероидних антиинфламаторних лекова ректалним путем пре процедуре. (37)

Узрок акутног панкреатитиса може бити и употреба одређених лекова. Права учесталост није позната, јер се углавном описују кроз приказе случајева, али према неким ауторима, настаје у око 0.1-2% свих акутних панкреатитиса и обично се ради о лакој форми, али некад не изостају ни умерено тешка ни тешка форма болести. (38) Светска здравствена организација је дефинисала 525 лекова који се доводе у вези са настанком акутног панкреатитиса. Лекови који могу довести до акутног панкреатитиса су следећи: доксициклин (39), азатиоприн, месалазин, дексаметазон, рамиприл, (40), симвастатин (41), алфа интерферон, метилдопа, метронидазол, олсалазин, ибупрофен, фамотидин (42), као и многи други.

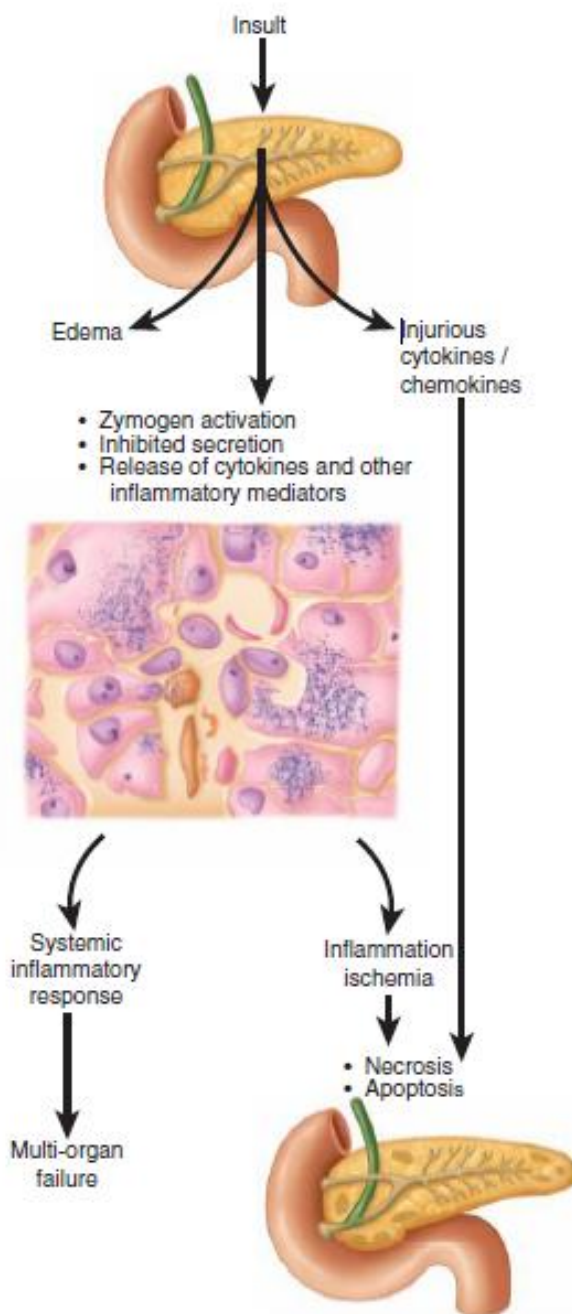
Остали узроци чине мање од 1% свих акутних панкреатитиса. Хиперлипидемија је редак, али познат узрок акутног панкреатитиса, а према неким ауторима, она је по учесталости трећи узрок акутног панкреатитиса. Поремећај метаболизма липида може бити примарни, тј. генетски или секундарни, због дијабетес мелитуса, хипотиреозе или гојазности. Може се појавити самостално или бити удружена са осталим узроцима акутног

панкреатитиса. До сада није утврђено који пацијенти са хиперлипидемијом ће развити акутни панкреатитис а који не, али се он чешће јавља код пацијената са типом 1 и 5 хиперлипидемије. Панкреасна липаза доводи до хидролизе триглицерида и претераног стварања слободних масних киселина и њиховог ослобађања у панкреасну циркулацију, што даље води погоршању микрочиркулације и последичне исхемије панкреаса, а истовремено се повећава густина панкреасног сока. Клинички ток се не разликује битно у односу на акутни панкреатитис који је настао због других узрочника. (43, 44)

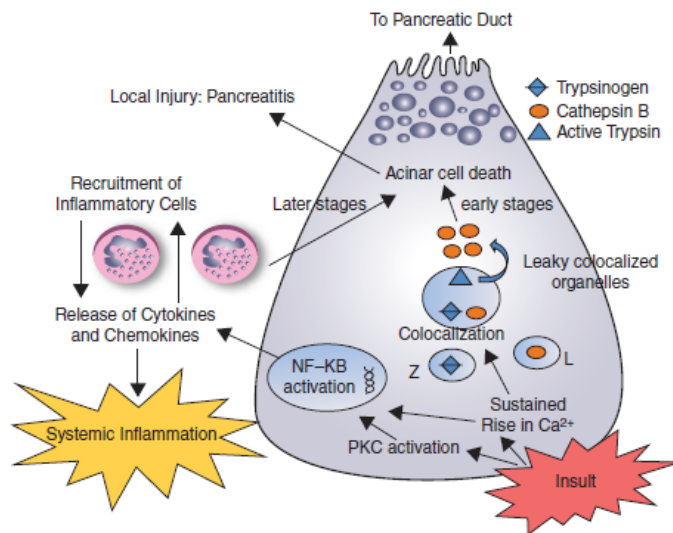
Херидитарни панкреатитис је аутозомно доминантно обољење, повезано са мутацијом гена за катионски трипсиноген (PRSS1), на дугом краку седмог хромозома, а три најчешће мутације су R122H, N29I и A16V. Ова мутација доводи до превремене активације трипсиногена у трипсин, што даље води неадекватној превременој активацији осталих ензима и аутодигестији панкреаса. На овај поремећај треба посумњати након два напада акутног панкреатитиса, за које се није са сигурношћу могао утврдити јасан узрок болести. (45) Мутација инхибиторног гена серин протеазе Казал тип 1 (SPINK1) доводи до немогућности стварања инхибитора трипсиногена, што доводи до повећаног нивоа трипсина унутар панкреаса. Први симптоми херидитарног панкреатитиса почињу у детињству, најчешће пре десете године живота и манифестују се боловима у трбуху и акутним панкреатитисом. (46)

У основи патофизиологије акутног панкреатитиса је аутодигестија. Већ је поменуто да панкреас секретује више ензима, који се стварају у неактивном облику и активирају се у дуоденуму. Постоји неколико механизма који спречавају превремену активацију ензима у самом панкреасу. Најпре, протеолитички ензими се стварају као неактивни, тзв. проензими или зимогени, који се под дејством ензима ентерокиназе, кога секретује слузница дуоденума, активирају на месту где остварују своје дејство, а не у панкреасу, док ензими, који се стварају у активној форми, нису штетни, уколико је систем канала панкреаса интактан, јер се у њима стварају мукополисахариди који облажу епител канала. У самим ацинуним ћелијама створени ензими су обложени заштитном мембраном која превенира њихово потенцијално штетно дејство. У ацинусним ћелијама се стварају и инхибитори трипсина који спречавају његову превремену активацију у панкреасу. Када било који од ових заштитних механизма закаже и када дође до превремене активације ензима, на месту где су створени, тада долази и до оштећења панкреаса. Једна од данас прихваћених теорија објашњава да, када дође до дејства неког штетног чиниоца на панкреас (било да се ради о билијарној калкулози, алкохолу или лековима), долази до спајања зимогена са вакуолама цитоплазме које садрже катепсин Б, а за то је неопходно присуство јона калцијума. Катепсин Б у овим вакуолама активира трипсиноген у трипсин, што је кључни моменат за почетак оштећења ацинуса, јер

активирани трипсин покреће комплетну каскаду активације зимогена. Када се ослободи, катепсин Б води ћелијској смрти, повећавајући пропустљивост зида митохондрија, из којих се у цитоплазму ослобађа цитохром- Ц, који доводи до ћелијске смрти ациноса. (47-49) (Слике 5 и 6)



Слика 5. Патофизиолошки механизам настанка акутног панкреатитиса. (Преузето из: Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R. Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition USA: McGraw-Hill Education 2014.)



Слика 6. Патофизиолошки механизам настанка акутног панкреатитиса. (Преузето из: Brunicardi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, Pollock R. Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition USA: McGraw-Hill Education 2014)

Затим долази до активације неутрофила који, на месту повреде панкреаса, ослобађају супероксиде као и колагеназе и еластазе који проузрокују даље оштећење панкреаса, док активирани макрофаги ослобађају цитокине: фактор некрозе тумора – алфа (TNF- α), интерлеукин 6 (IL-6) и интерлеукин 8 (IL-8), који даље утичу како на локални тако и на системски инфламаторни одговор. (50) Инфламаторни медијатори доводе до повећања васкуларне пропустљивости у панкреасу, што води појави едема, крварења или настанку некрозе панкреаса, због поремећаја микроциркулације.

Истовремено са локалним дешавањима на нивоу ацинуса, долази до активације независног инфламаторног пута нуклеарног фактора капа бета (NF κ B), који се активира истовремено са активацијом трипсиногена. Када се активира, овај пут има важну улогу у стварању хемокина и цитокина који су значајни за касније системске ефекте акутног панкреатитиса, с обзиром да се инфламаторни медијатори излучују у циркулацију и доводе до бактеријемije, настанка акутног респираторног дистрес синдрома, плеуралних излива, бубрежне инсуфицијенције или гастроинтестиналног крварења.

Уколико се ради о акутном панкреатитису са инфламацијом паренхима панкреаса и перипанкреатичног ткива, али без евидентне некрозе, онда је то интерстицијални едематозни акутни панкреатитис, а уколико је присутна некроза са хипоперфузијом на компјутеризованој томографији (СТ), онда се ради о некротизирајућем акутном панкреатитису. (51)

1.9 ИМУНСКИ ОДГОВОР КОД АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Иако се раније сматрало да је акутни панкреатитис само болест панкреаса, сазнања о овој болести су се значајно променила и данас је јасно да акутни панкреатитис није само локално, него и обољење са системским манифестацијама. (52) У основи патофизиологије акутног панкреатитиса је превремена активација панкреасних ензима који доводе до оштећења панкреасних ацинуса, изласка ензима у интерстицијум панкреаса, што доводи до аутодигестије панкреаса. Оштећење панкреаса је даље праћено активацијом локалних инфламаторних ћелија и великог броја инфламаторних медијатора, пре свега цитокина, а најпре долази до миграције моноцита и неутрофила у панкреас. Неутрофили имају важну улогу у раној фази развоја болести, доприносећи активацији трипсиногена и прогресији у тешку форму акутног панкреатитиса. (53, 54) Главне ћелије које модулирају имуни одговор су Т помоћни (Th) лимфоцити, који одређују функцију других имуних ћелија, стварањем цитокина. Моноцити и макрофаги су кључне инфламаторне ћелије укључене у патогенезу акутног панкреатитиса, а степен активације макрофага може бити важна одредница тежине акутног панкреатитиса. (55) Ове ћелије производе цитокине и инфламаторне медијаторе, као што су: фактор некрозе тумора (TNF) α , интерлеукин (IL) 1β , IL-6, протеин хемотаксије моноцита (MCP) 1 и фактор активације тромбоцита (PAF) (56). Неки од ових медијатора се иницијално ослобађају у панкреасним ацинусним ћелијама, што доводи до регрутовања неутрофила и моноцита.

Иницијални физиолошки заштитни одговор организма је управо настанак локалне инфламације панкреаса. Изостанак локалних заштитних механизма доводи до неконтролисане активације инфламаторних ћелија и медијатора, што се назива синдромом системског инфламаторног одговора (SIRS). (57) SIRS се код акутног панкреатитиса дефинише уколико су присутна бар два од четири следећа параметра, под условом да су они присутни континуирано дуже од 48 сати: 1) повишена телесна температура преко 38 степени Целзијуса или снижена испод 36 степени Целзијуса, 2) срчана фреквенца преко 90 откуцаја у минуту, 3) респираторна фреквенца преко 20 респирација у минуту или парцијални притисак угљен диоксида ($PaCO_2$) мањи од 4.3 kPa, 4) број леукоцита изнад $12 \cdot 10^9/l$ или испод $4 \cdot 10^9/l$, или више од 10% штапићастих форми. (58) Током SIRS-а долази до каскаде инфламаторних цитокина и стварања медијатора, што води активацији и пролиферацији ћелија, са обимним системским променама на ендотелним ћелијама малих крвних судова. (59) Абнормални инфламаторни одговор има важну улогу у акутном панкреатитису, јер због ослобађања великих количина инфламаторних медијатора настају микроциркулаторна оштећења уз ослобађање секундарних медијатора, као што су метаболити арахидонске киселине и

кисеонични слободни радикали, који могу довести до оштећења ћелија и органа, а цео процес доводи до настанка синдрома мултипле органске дисфункције (MODS). (60) Појава SIRS-а код акутног панкреатитиса карактеристичан је за рану фазу болести, тј. за прву недељу болести, а уколико тада настане смртни исход, он је у вези са MODS, док у каснијој фази болести, пацијенти најчешће умиру због настанка инфективних компликација акутног панкреатитиса и последично због органске инсуфицијенције. Током SIRS-а постоји повећана експресија проинфламаторних цитокина и хемокина, као што су TNF-алфа, IL-6, IL-8 и IL-1 бета, а присуство ових цитокина доводи до клиничких манифестација, као што су: грозница, вазодилатација и повећање капиларне пропустљивости. (61)

IL-6 је цитокин који се ослобађа из мноштва имунолошки активних ћелија, као што су: макрофаги, моноцити, фибробласти и ендотелне ћелије, као одговор на стимулус. (56) IL-6 је одговоран је за синтезу протеина акутне фазе запаљења укључујући и C реактивни протеин. IL-6 је повећан код акутног панкреатитиса и у прва 24 сата од пријема значајно корелише са тежином клиничке слике и смртним исходом. Сматра се да IL-6 представља идеални маркер за дијагностиковање, али и прогнозу исхода акутног панкреатитиса. Највећи пораст IL-6 дешава се у прва 24 сата од пријема у болницу, за разлику од CRP-а чија концентрација расте касније, између 24 и 48 сати. (62-64) IL-6 може бити добар предиктор и код евентуалних плућних компликација акутног панкреатитиса. (59) IL-6 може бити од великог значаја при разликовању лаке и тешке форме акутног панкреатитиса са сензитивношћу од 100% и специфичношћу од 71%. (65) IL-6 у односу на све остале цитокине има најбољу сензитивност и специфичност за рану процену исхода акутног панкреатитиса. (66)

IL-8 настаје из моноцита, ендотелних ћелија и неутрофила. То је хемокин за неутрофиле ка месту запаљења и расте код пацијената са тешком формом акутног панкреатитиса. Концентрације IL-8 и неутрофилне еластазе (маркера активности неутрофила) у плазми оболелих у позитивној су корелацији са тежином акутног панкреатитиса. Када се одређују у прва 24 сата, IL-8 као и IL-6, представљају много боље маркере у поређењу са CRP-ом за одређивање тежине акутног панкреатитиса. (62, 64) Однос IL-10 и IL-8 је смањен код пацијената са тешком формом, у односу на лаку форму акутног панкреатитиса, што може указивати на то да дисбаланс између про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина утиче на тежину акутног панкреатитиса. (67)

Фамилија TNF обухвата групу од, до сада идентификованих, 19 цитокина, међу којима су најважнији TNF- α (кахектин) и TNF- β (лимфотоксин). TNF- α се ствара у великом броју ћелија, укључујући и ацинусне ћелије панкреаса (68), али главни извор су макрофаги и моноцити. TNF- α је укључен у изазивање апоптозе различитих типова ћелија, укључујући и

туморске. Он делује и као пироген, директно на терморегулаторни центар или индукцијом синтезе IL-1. (69) Повећање TNF- α у серуму настаје у току првог дана акутног панкреатитиса, али се његов ниво врло брзо враћа у референтне границе услед секреције антагониста (као IL-1 рецепторски антагониста) или солубилних форми овог цитокина (sTNF- α), који му блокирају дејство (63, 70, 71) Током акутног панкреатитиса, хиперпродукција TNF- α је кључна у активацији инфламаторних гена, регрутовању и активирању имуних ћелија, као и за настанак ћелијске смрти. (72) TNF- α има кључну улогу у многим штетним ефектима акутног панкреатитиса, као што су акутно оштећење плућа или инсуфицијенција јетре. (73) Услед брзог клиренса серумске концентрације TNF- α , сматра се да није бољи маркер раних догађаја у акутном панкреатитису у поређењу са IL-6, и верује се да се не може користити за разликовање тешке у односу на лаку форму акутног панкреатитиса. (74) Ипак, повећане вредности TNF- α индикатор су бољег преживљавања, иако клиничка слика може бити тешка (75, 76).

Познато је да је ситемска инфламација код акутног панкреатитиса повезана са синдромом компензаторног анти-инфламаторног одговора (CARS) (77, 78). Анти-инфламаторни одговор може бити довољан за контролу SIRS-а и пацијент може да преживи без компликација. Међутим, CARS може бити изражен, што води имунској супресији и активирању циркулишућих ћелија имуног система, укључујући моноците и CD4+ Т помоћне лимфоците. (59, 79 - 81).

IL-10 је вероватно најснажнији анти-инфламаторни цитокин који инхибира синтезу и ослобађање других про-инфламаторних цитокина и слободних кисеоничних радикала из макрофага и Т-помоћних лимфоцита, а познато је да су његове концентрације више у плазми пацијената који болују од лакших форми акутног панкреатитиса (82). Код здравих особа ниво IL-10 је практично немерљив, док пацијенти са акутним панкреатитисом имају повишене вредности IL-10 првог дана болести, а затим вредности прогресивно опадају у наредним данима. Првог дана болести пацијенти са лаком формом акутног панкреатитиса су имали значајно више вредности IL-10 него пацијенти са тешком формом, што указује на то да ефикасност анти-инфламаторног одговора у раној фази болести може да утиче на ток и прогнозу болести. (83) У више експерименталних студија са мишевима је показано да је IL-10 у стању да смањи тежину, компликације и смртни исход код експерименталног акутног панкреатитиса, углавном инхибицијом настанка некрозе ацинуса. (84-86) Досадашња сазнања указују на то да IL-10 може бити предиктор тежине акутног панкреатитиса, а високе вредности овог анти-инфламаторног цитокина у првим данима акутног панкреатитиса указују на лаку форму болести.

Епидермални фактор раста (EGF) је аминокиселина која је први пут изолована из подвиличне жлезде миша, али се може наћи и у другим ткивима и течностима укључујући и ткиво панкреаса и панкреасни сок. EGF је фактор раста који има важну улогу у расту и развоју органа, али и у опоравку ткива након повреде. (87) У раној фази акутног панкреатитиса постоји повећана експресија рецептора за EGF, па долази до везивања молекула EGF на ацинусним ћелијама панкреаса и као резултат тога долази до опоравка ткива панкреаса. (88) У експерименталним моделима акутног панкреатитиса са мишевима показано је да EGF може да спречи оштећење панкреаса, а код акутног некротизирајућег акутног панкреатитиса може да превенира настанак септичних компликација. (89, 90) Значај EGF у акутном панкреатитису је испитиван кроз бројне експерименталне студије са животињама, док његов значај код људи није довољно познат. Прва студија која је показала да су вредности EGF код пацијената са акутним панкреатитисом снижене објављена је 2010. године. Вредност EGF је значајно била нижа у раној фази болести код пацијената са акутним панкреатитисом у односу на здраве контроле, као и код пацијената са тешком формом акутног панкреатитиса у односу на пацијенте са лаким формом, док је након три до седам дана након почетка болести вредност EGF код ових група била изједначена. (87)

Мрежа различитих цитокина и других медијатора који учествују у регулацији инфламаторних процеса је веома сложена и није познат тачан тренутак ослобађања и активирања ових медијатора. У одређеној фази болести SIRS и CARS се могу чак развијати и истовремено. (91)

1.10 КЛИНИЧКА СЛИКА

Акутни панкреатитис увек почиње болом у трбуху и то најчешће у пределу епигастријума и мезогастријума. Бол је туп, константан и појасног је типа, шири се у леви или десни хипохондријум и леђа, у зависности који део панкреаса је захваћен и пацијенти га најчешће описују као „стезање каишем око стомака“. Најчешће је бол изненадан, али се постепено појачава и постаје јак и константан. Бол је праћен мучнином и повраћањем, губитком апетита, а пацијенти се могу жалити на осећај пуноће и надимање у трбуху, промену боје столице и дијареју, смањену количину урина, као и учестало штучање. Бол је интензивнији у лежећем положају и зато пацијенти често заузимају принудан полуседећи или седећи положај. Физикалним прегледом се открива да постоји болна осетљивост трбуха која може бити праћена перитонеалном иритацијом и ригидитетом трбушне муслулатуре, трбух је дистендиран, аускултаторно цревна перисталтика је успорена или угашена, пацијенти су обично бледи, са грозницом, повишеном телесном температуром,

хипотензијом, тахикардијом, диспнејом и тахипнеом, уплашени, узнемирени и презнојени. Услед компресије едематозне главе панкреаса на дистални део холедохуса, могуће је да се појави и механичка жутица. Код тежих форми болести, пацијенти могу бити поремећеног менталног статуса, хемодинамски нестабилни, са крварењем из горњих партија дигестивног тракта. На екстремитетима се могу јавити мишићни грчеви као последица хипокалцемије. Поједини болесници могу имати налаз на плућима посебно у виду плеуралних излива и то чешће на левој страни. Прегледом се могу уочити два знака који нам указују да се ради о тешкој форми болести, тачније о некротизирајућем акутном панкреатитису, а то су Куленов знак, који настаје 24 до 48 сати од почетка болести и представља плавичасту пребојеност око пупка, као последицу хематоперитонеума, и Греј Тарнеров знак који подразумева црвено - браон пребојеност у слабинама, која настаје као последица дисекције ткива ретроперитонеума до поткоже крвљу из некротичног панкреаса, а чешће се види ружичаста пребојеност слабина, до које долази екстравазацијом панкреасног ексудата.

1.11 ДИЈАГНОЗА БОЛЕСТИ И ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

Дијагноза акутног панкреатитиса се поставља на основу: анамнезе, физикалног прегледа, лабораторијских анализа и дијагностичких метода. Уколико су присутна бар два од следећа три критеријума може се поставити дијагноза акутног панкреатитиса: абдоминални бол који је карактеристичан за акутни панкреатитис, повећане вредности серумских амилаза и/или липаза које су најмање три пута повишене у односу на референтне вредности, и карактеристични налаз за акутни панкреатитис на ултразвуку абдомена или на коцјутеризованој томографији абдомена. (92)

Присуство амилазе у серуму указује на то да је дошло до преласка амилазе из повређеног дукталног система у циркулацију и оне су повишене готово одмах по почетку болести, свој пик остварују у првих неколико сати, а након три до пет дана падају на нормалне вредности. (93) До сада није утврђена значајна повезаност вредности амилаза у серуму и тежине акутног панкреатитиса, понекад је могуће да лакше форме болести буду праћене веома високим вредностима амилаза у серуму, док код некротизирајућих облика акутног панкреатитиса, амилазе могу бити уобичајено повишене. Амилазе могу умерено бити повишене и код других стања која нису директно у вези са акутним панкреатитисом, као што су: субоклузивна стања и илеус, акутни холесциститис, перфорација улкуса дуоденума, акутни апендицитис (94), исхемија мезентеричних крвних судова, болести пљувачне жлезде, употреба неких лекова, идиопатска макроамилаземија и друга стања. Специфичност и сензитивност амилаза у дијагностици акутног панкреатитиса износи 78,6%

до 99,1% (95). Због тога што се вредности амилаза у серуму брзо враћају на нормалне вредности, некада је значајно одредити и вредности амилаза у урину, с обзиром да се оне одржавају повишеним и неколико дана након што се серумске амилазе врате на нормалне вредности и могу помоћи у дијагностици акутног панкреатитиса код пацијената који се касније јаве лекару са симптомима акутног панкреатитиса. Оно што је значајно је да код акутног панкреатитиса, који је повезан за хиперлипидемијом, вредности амилаза могу бити потпуно нормалне код око 50% пацијената, а то се објашњава тиме да долази до мешања амилаза са циркулаторним инхибиторима или са самим липидима. Одређивање изоензима амилазе некад може имати значајну улогу у дијагнози акутног панкреатитиса. (96)

Одређивање серумске липазе у дијагнози акутног панкреатитиса има високу специфичност и сензитивност (96,6% -99,4%) (95), она расте три до шест сати након почетка акутног панкреатитиса и достиже свој пик за 24 сата, а у крви може остати повишена и две недеље након почетка болести. Она је кориснија у дијагнози од серумске амилазе, јер се може детектовати њено повећање након 24 сата од почетка болести што није случај код серумске амилазе. Нажалост, њено повећање се може открити и код других екстра-панкреатичних болести, као што су интраабдоминална инфламаторна обољења, анеуризма абдоминалне аорте, малигнитет, бубрежна инсуфицијенција, кетоацидоза, преломи костију, примена неких лекова. (96, 97) Уколико је пораст серумских амилаза праћена порастом серумске липазе, онда се готово сигурно може поставити дијагноза акутног панкреатитиса, уз остале клиничко дијагностичке налазе.

Улога ултразвука у дијагнози акутног панкреатитиса није занемарљива, иако се користи рано у почетку болести и углавном може помоћи у идентификацији билијарне калкулозе, као једног од узрока акутног панкреатитиса, такође, може приказати увећање панкреаса у склопу едематозне форме, а може идентификовати присуство течних перипанкреатичних колекција. Према ревидираној Атланта класификацији контрастна компјутеризована томографија је дијагностичка метода избора код пацијената код којих је постављена сумња на акутни панкреатитис или је дијагноза постављена клинички, јер је углавном лако доступна и прилично тачна дијагностичка процедура. (98) СТ није индикован код свих пацијената, као на пример, код пацијената са постављеном дијагнозом лаке форме код којих прогностички параметри на пријему не указују да би могло доћи до прогресије болести у тешку форму, као и код пацијената који показују значајно побољшање након иницијалне терапије. Код свих осталих пацијената са јаким абдоминалним болом и код којих се сумња на некрозу панкреаса, као и кад се прогнозира тешка форма болести, индиковано је урадити СТ, али не пре 72 сата од почетка болести. (99)

У диференцијалној дијагнози, осим на стања и болести које могу дати повишене вредности амилаза и липаза, а који су овде већ поменути, треба мислити и на друге болести које дају сличну симптоматологију, пре свега, на: акутни перитонитис, синдроме малапсорпције, хронични панкреатитис, одређене малигнитете дигестивног тракта, синдром иритабилног црева, инфаркт миокарда или пнеумоније.

1.12 КЛАСИФИКАЦИЈА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Класификација акутног панкреатитиса се задњих 20 до 30 година значајно мењала а све у циљу бољег разумевања тежине болести, њеног тока и прогнозе, као и компликација које могу настати. У Атланти је 1992. године постигнут консензус око класификације акутног панкреатитиса који је подразумевао поделу на лаку и тешку форму. Тежина акутног панкреатитиса је према овој класификацији била дефинисана према критеријумима који се односе на развој отказивања органа и/или присуство локалних компликација, као што су: некроза панкреаса више од 30% паренхима панкреаса или више од 3 cm, апсцес панкреаса, који подразумева колекцију гноја који садржи мало или не садржи некротично ткиво панкреаса или псеудоциста панкреаса која представља колекцију панкреасног сока ограничену зидом од фиброзног или гранулационог ткива. Инцијални RANSON скор 3 и више и/или APACHE II скор 8 и више су, такође, параметри који су указивали да се ради о тешкој форми болести. Отказивање органа и системске компликације су били дијагностиковани уколико су настали током првих седам дана од почетка болести, уз присуство бар једног од следећих параметара: хиповолемијски шок (када је систолни крвни притисак <90 mmHg након надокнаде изгубљене течности), респираторна инсуфицијенција (при PaO₂ <8 kPa), бубрежна инсуфицијенција (измерен ниво креатинина у крви већи од 177 μmol/ml (2 mg/dl)), затим присуство дисеминоване интраваскуларне коагулације или гастроинтестинално крварење (више од 500 ml/24h). (100)

Након постављених и усвојених критеријума 1992. године и касније, у клиничкој пракси су наведени критеријуми постали највећим делом конфузни за лекаре клиничаре, (101) пре свега због унапређења сазнања о акутном панкреатитису, као и усавршавањем дијагностичких метода и промена ставова у вези са лечењем пацијената (102). Недостаци ове класификације су највише били истицани у вези са дефиницијом некрозе панкреаса, јер је ту убрајана и стерилна и инфицирана некроза, а није се правила разлика између некрозе паренхима панкреаса и некрозе перипанкреасног ткива. (103) Убрзо се појављује све више захтева за ревизију Атланта класификације и предлога нових класификација компликација и тежине акутног панкреатитиса, у којој се тежина болести везује за трајање органске

инсуфицијенције у смислу пролазне (мање од 48 сати) или перзистентне (дуже од 48 сати), што је први пут објављено у једном раду 2004. године (104). Затим је уследио предлог ревизије Атланта класификације 2008. године од стране Радне групе за класификацију акутног панкреатитиса. (105)

Нова класификација из 2008. године уводи нове термине - рану и касну фазу болести, а локалне компликације добијају потпуно нову терминологију. Рана фаза траје првих седам дана од почетка болести, док накнадна или касна фаза почиње након седмог дана болести. Свака од ових фаза има различиту патофизиологију. Ова класификација је покушала да, на једноставнији начин, објасни клиничку процену тежине болести, као и да предложи нове термине за перипанкреасне колекције и панкреасну и перипанкреасну некрозу. Током прве недеље болести тешка форма се дефинише присуством органске инсуфицијенције која траје дуже од 48 сати. Коначно, 2012. године увојена је ревизија Атланта класификације акутног панкреатитиса, а резултати су објављени у раду Банка и сарадника 2013. године. (51)

У односу на оригиналну Атланта класификацију која описује лаку и тешку форму акутног панкреатитиса, према ревидираној класификацији из 2012. године дефинисана је још и умерено тешка форма акутног панкреатитиса. Лака форма акутног панкреатитиса, која је и најчешћа форма, јесте она када нема органске инсуфицијенције, ни локалних, нити системских компликација. Код умерено тешке форме постоји пролазна органска инсуфицијенција која не траје дуже од 48 сати и постоје локалне или системске компликације, док се тешка форма акутног панкреатитиса дефинише уколико постоји трајна органска инсуфицијенција која траје дуже од 48 сати, било да се ради о једном органу или о више органских система. (Табела 4)

Тежина акутног панкреатитиса	Симптоми
Лака форма	Нема локалних ни системских компликација Нема органске инсуфицијенције
Умерено (средње) тешка форма	Локалне или системске компликације Пролазна органска инсуфицијенција која траје не дуже од 48 сати
Тешка форма	Трајна органска инсуфицијенција која траје дуже од 48 сати Инсуфицијенција једног органа Инсуфицијенција више органа

Табела 4. Клиничке форме акутног панкреатитиса према ревидираној Атланта класификацији из 2012. године (51)

1.13 КОМПЛИКАЦИЈЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Компликације акутног панкреатитиса могу бити локалне и системске. Стара Атланта класификација је описивала локалне компликације у виду флегмоне панкреаса, апсцеса панкреаса, псеудоцисте панкреаса, панкреасног асцита и захваћеност околних органа, са крварењем, тромбозом, исхемијом црева, механичком жутицом, стварањем фистула или механичком опструкцијом. (106) Према новој Атланта класификацији у локалне компликације (Табела 5) се убрајају акутне перипанкреатичне течне колекције, псеудоциста панкреаса, акутне некротичне колекције, и Walled-off некроза панкреаса, а осим ових наведених у локалне компликације спадају и желудачни outlet синдром, тромбоза лијеналне и портне вене као и некроза колоне. Када код пацијента перзистира или се поново јавља абдоминални бол, постоји пораст вредности амилаза и липаза након иницијалне терапије и пада вредности ових параметара, када се појави повишена температура и дође до пораста броја леукоцита и вредности CRP-а треба посумњати да је дошло до развоја неке од локалних компликација акутног панкреатитиса и брзо спровести дијагностичке процедуре. (51)

Тип акутног панкреатитиса	Акутне локалне компликације Мање од 4 недеље од почетка болести (без дефинисаног зида)		Хроничне локалне компликације Више од 4 недеље од почетка болести (дефинисан зид)	
	Без инфекције	Са инфекцијом	Без инфекције	Са инфекцијом
Интерстицијални едематозни	Акутна перипанкреатична течна колекција (АППТК)	Инфицирана АППТК	Псеудоциста	Инфицирана псеудоциста
Некротизирајући	Акутна некротична колекција (АНК)	Инфицирана АНК	Walled-off некроза (ВОН)	Инфицирана ВОН

Табела 5. Локалне компликације код акутног панкреатитиса (22)

Системске компликације се дефинишу као погоршање претходно постојећих коморбидитета као што су кардио васкуларне болести, болести плућа, хематолошке болести, метаболичке болести од којих су најчешће дијабетес мелитус и хипогликемија, бубрежна обољења и друга, и њих треба разликовати од трајне органске инсуфицијенције која настаје у току акутног панкреатитиса, и која се утврђује модификованим Маршаловим скором који обухвата бодовање параметара три органска система или SOFA скором који обухвата бодовање параметара пет органских система.

Од великог клиничког значаја је рано препознавање било локалних било системских компликација како би се правовремено прогнозирао очекивана форма акутног панкреатитиса и како би се код таквих пацијената започела адекватна терапија.

До сада је утврђен велики број фактора који доприносе или су само повезани са настанком компликација и/или смртог исхода код акутног панкреатитиса: старија животна доб (107), индекс телесне масе (ВМІ) (108), плеурална ефузија или плућни инфилтрати на пријему (109), знаци инсуфицијенције органа на пријему, стање хемодинамике (фреквенција срца, артеријски притисак), оксигенација пацијента (фреквенција дисања, парцијални притисак кисеоника, брзина допремања кисеоника), основне лабораторијске анализе (хематокрит, број леукоцита, гликемија, уреа, креатинин, трансaminaзе јетре, лактатна дехидрогеназа, јонограм, рН крви и др.), телесна температура, претходна операција, налаз на

компјутеризованој томографији или нуклеарној магнетној резонанцији, C-реактивни протеин (110), прокалцитонин (110), интерлеукин 6 (111), интерлеукин 8 (112).

Иако је до сада доста рађено на факторима који су повезани са настанком компликација и/или смртног исхода код акутног панкреатитиса, многи потенцијални фактори још нису или су недовољно изучавани у у досадашњим студијама: интерлеукин 10 (113, 114), епидермални фактор раста (EGF) (87), фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α) (71), квалитативни и квантитативни дисбаланс гранулоцита, мононуклеара или појединих врста лимфоцита у току ове болести (115), врста профилактичке антибиотске терапије (116, 117), примена лекова пре појаве панкреатитиса, врсте и дозе лекова примењене за лечење акутног панкреатитиса, врста исхране примењена током лечења акутног панкреатитиса, и др.

Такође, недовољно је изучаван утицај различитих комбинација прогностичких фактора, као и фактора повезаних са настанком панкреасних псеудоциста. Псеудоциста панкреаса је честа компликација акутног панкреатитиса и неопходно је између четири и шест недеља да би се она формирала. Учесталост настанка псеудоцисте је око 35%, а најчешћа локализација је у глави панкреаса, око 65% и за њен настанак је до сада показана само веза са порастом алкалне фосфатазе у серуму изнад двоструке нормалне вредности (118).

1.14 ТИПОВИ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Ревидирана Атланта класификација из 2012. године дели акутни панкреатитис на два типа према морфолошким карактеристикама: интерстицијални едематозни и некротизирајући акутни панкреатитис. Ова класификација доноси и нову поделу перипанкреатичних колекција у односу на време од почетка болести тј дефинише колекције и некрозу које настају до четврте недеље и након четврте недеље болести, што свакако представља помак у односу на оригиналну класификацију из 1992. године.

Током времена је постало јасно да је класификација акутног панкреатитиса из 1992. године застарела, а опис и подела панкреасних и перипанкреасних колекција су прилично збуњујући и неуниформни, па је због тога последња ревизија Атланта класификације из 2012. године донела у клиничку праксу потпуно нова сазнања и нов поглед на узроке, патофизиологију, тежину акутног панкреатитиса, као и на радиолошке описе акутних колекција. (51) Ревидирана Атланта класификација из 2012. године дефинише два типа акутног панкреатитиса, интерстицијални едематозни, који чини 85 до 90% свих акутних панкреатитиса, на компјутеризованој томографији панкреас је увећан са едемом ткива, понекад са течним перипанкреасним колекцијама и обично долази до резолуције симптома и ресорпције течних колекција током прве недеље болести, (119) а други тип је

некротизирајући акутни панкреатитис који се јавља у око 10-15% свих акутних панкреатитиса и који се карактерише настанком некрозе паренхима панкреаса (у око 5%), перипанкреасног ткива (око 20%), док је најчешћа форма некроза и паренхима панкреаса и перипанкреасног ткива и јавља се у око 75-80% свих некротизирајућих акутних панкреатитиса. (120) Некроза панкреаса може остати стерилна или може постати инфицирана, што је од пресудне важности због разлике у модалитетима лечења и потребе за увођењем антибиотске терапије. Инфекција некрозе панкреаса је изузетно ретка у првој недељи болести. (121)

1.15 ПРОЦЕНА ТЕЖИНЕ И ПРОГНОЗА АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Имајући у виду да 15-20% од укупног броја оболелих од акутног панкреатитиса развија тешку форму болести, од велике важности је што ранија тачна процена тежине обољења и прогноза, с циљем предвиђања развоја компликација, како локалних тако и системских, као и настанка смртног исхода. Процена тежине болести је битна и због иницијалне хоспитализације пацијента, јер ако се процени да ће се развити тешка форма болести таквог пацијента треба лечити у здравственим установама терцијарног нивоа и у јединицама интензивног лечења.

Системи за скоровање могу бити мултифакторијални или монофакторијални. Мултифакторијални скорови обухватају биохемисјке и клиничке параметре пацијента код којег је постављена дијагноза акутног панкреатитиса. Више система за скоровање се данас примењује у клиничкој пракси а најважнији су Ranson скор (122), BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) скор (123), Модификовани Glasgow скор, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) скор (124), као и неки новији који су у употреби а то су PANC 3 скор (125), HAPS (Harmless Acute Pancreatitis) скор (126), и BALI скор (127). Када су у питању дијагностичке процедуре, на основу налаза на компјутеризованој томографији степен некрозе панкреаса се исказује кроз CTSI (Computed Tomography Severity Index) Balhtazar CT скор (128)

Критеријуми по Ransonu се дуго примењују у клиничкој пракси. Одређују се на пријему и у првих 48 сати од пријема пацијента и разликују се две категорије критеријума за процену тежине акутног панкреатитиса у зависности да ли је узрок акутног панкреатитиса билијарна калкулuloза или је у питању неки други узрок. (Табела 6). Укупан скор мањи од 3 поена указује да ће се развити лака форма болести, док скор преко 6 поена прогнозира тешку форму болести са морталитетом преко 50%.

ВРЕМЕ ЕВАЛУАЦИЈЕ	ПАРАМЕТРИ	БЕЗ БИЛИЈАРНЕ КАЛКУЛОЗЕ	УЗРОК БИЛИЈАРНА КАЛКУЛОЗА
НА ПРИЈЕМУ	Старост	> 55 година	> 70 година
	Број леукоцита	> $16 \cdot 10^9/l$	> $18 \cdot 10^9/l$
	Гликемија	> 11,1 mmol/l	> 11,1 mmol/l
	AST	> 250 U/L	> 250 U/L
	LDH	> 350 U/L	> 400 U/L
48 САТИ ОД ПРИЈЕМА	Калцијум у серуму	< 2,0 mmol/l	< 2,0 mmol/l
	Хематокрит	пад за > 10%	пад за > 10%
	PaO ₂ < 8 kPa	PaO ₂ < 8,0 kPa	PaO ₂ < 8,0 kPa
	Уреа у серуму	пораст за $\geq 1,8$ mmol/l (после надокнаде волумена)	пораст за $\geq 1,8$ mmol/l (после надокнаде волумена)
	Базни дефицит (или: $24 - [HCO_3^-]$)	> 4 mmol/l	> 5 mmol/l
	Дефицит течности (мерено преко надокнаде волумена)	> 6 литара	> 4 литара

Табела 6. Рансонови критеријуми за процену тежине акутног панкреатитиса

BISAP скор је погодан за брзу оријентацију јер у првих 24 сата хоспитализације на основу пет критеријума може дати процену тежине акутног панкреатитиса. Критеријуми су следећи: вредност уреје, стање свести, присуство SIRS-а, старост и присуство плеуралног излива, и сваки од параметара носи по један бод. (Табела 7) Скор већи од три бода је повезан са седам до дванаест пута већим ризиком за настанак тешке форме болести. (129)

ПАРАМЕТРИ
Уреа у серуму > 9 mmol/l
Измењен ментални статус
SIRS
> 60 година
Плеурални излив (RTG, СТ налаз)

Табела 7. BISAP скор

APACHE II скор који је већи од 8 у првих 24 сата од пријема такође указује на могућност настанка органске инсуфицијенције и развоја тешке форме акутног панкреатитиса. (Табела 8) Модификовани Glasgow скор подразумева следеће критеријуме који се одређују током 48 сати од пријема: артеријски PaO₂ <8,6 kPa, вредност албумина <32 g/L, калцијум у серуму <2,0 mmol/L, вредност леукоцита >15x10⁹/L, AST >200 U/L, LDH >600 IU/L, глукоза >10 mmol/L (ако болесник није дијабетичар), уреа >16 mmol/L, и за сваки параметар се додељује по један бод, а вредност скорa преко три указује на потенцијалну тешку форму болести.

I. ФИЗИОЛОШКИ ПАРАМЕТРИ	ПОЕНИ / ВРЕДНОСТИ								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Телесна температура-ректално мерена (°C)	≥41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤29,9
Средњи артеријски притисак (mmHg)	≥160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤49
Срчана фреквенца (/мин.)	≥180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤39
Дисајна фреквенца (/мин.)	≥50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤5
PaO ₂ (kPa*7,5) ако је FIO ₂ < 0,5					>70	61 - 70		55 - 60	<55

AaDO ₂ (mmHg) ако је FIO ₂ ≥ 0,5	≥500	350 - 499	200 - 349		<200				
Артеријска рН вредност	≥7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	<7,15
Натријум у серуму (mmol/l)	≥180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤110
Калијум у серуму (mmol/l)	≥7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5 - 5,4	3 -3,4	2,5 - 2,9		<2,5
Креатинин у серуму (μmol/l / 88.4)	≥3.5	2 – 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		<0,6		
Хематокрит (%)	≥60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 20,9		<20
Број леукоцита (x 10 ⁹ /l)	≥40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		<1
Глазгов кома скор (GCS)	15 – измерени GCS								
II. СТАРОСТ (године)	≤44 год. = 0	45-54 год. = 2	55-64 год. = 3	65-74 год. = 5	≥75 год. = 6				
III. ТЕШКА ХРОНИЧНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА ОРГАНА/ОРГАНСКИХ СИСТЕМА У АНАМНЕЗИ	<ul style="list-style-type: none"> • ХЕПАТИЧНА: патохистолошки потврђена цироза јетре са портном хипертензијом; ранија крварења из варикса једњака; претходне акутизације (погоршања)/енцефалопатија/кома <ul style="list-style-type: none"> • БУБРЕЖНА: пацијенти на дијализи • СРЧАНА: NYHA класа IV • РЕСПИРАТОРНА: не може да обавља уобичајене дневне активности; или хронична хипоксија, хиперкапнија, секундарна полицитемија, тешка плућна хипертензија (>5,3 kPa); или пацијенти на механичкој вентилацији • ИМУНОДЕФИЦИЈЕНЦИЈА: употреба имуносупресива, хемио/зрачна терапија, дуготрајна употреба или скорија примена високих доза кортикостероида, узнапредовала леукемија, лимфоми, АИДС <p>5 поена – важи за пацијенте код којих се не ради о постоперативном акутном панкреатитису</p>								
УКУПАН СКОР (I+II+III)									

Табела 8. Табела за израчунавање APACHE II скорa

Неки новији скорови састоје се од мањег броја критеријума који се одређују али могу дати поуздану процену тежине и исхода акутног панкреатитиса па су тако нашли широку употребу у клиничкој пракси. Од поменутих скорова NAPS скор је највише примењиван и базира се на откривању пацијената са „безопасним“ панкреатитисом на основу три параметра који се когу одредити свега пола сата до сат времена по пријему пацијента и то су: одсуство перитонеалне реакције, нормална вредност хематокрита и креатинина. Показано је да је тачност овог скора чак преко 90% што свакако помаже лекару да такве пацијенте третира према препорукама за лечење лаке форме акутног панкреатитиса.

Имајући у виду да је компјутеризована томографија абдомена главна дијагностичка процедура у дијагностици акутног панкреатитиса, тежина болести се може проценити и на основу СТ налаза који је први установио Балтазар 1990. године. (128) Овај скор користе радиолози који додељују одређен број бодова у односу на панкреасну инфламацију и течне колекције као и на некрозу панкреаса која се изражава као проценат некрозе до 30%, 30 до 50% и преко 50%. (Табела 9) Укупан скор од 3 и више је значајан за процену тежине болести.

КРИТЕРИЈУМИ		СТ НАЛАЗ	ПОЕНИ
I. ГРАДУС	A	Нормалан налаз	0
	Б	Фокално или дифузно увећање панкреаса	1
	Ц	Панкреасна и перипанкреатична инфламација	2
	Д	Солитарна (појединачна) колекција течности	3
	Е	Две или више колекције течности и/или мехурићи гаса у панкреасном ткиву или непосредно уз панкреас	4
II. ВЕЛИЧИНА НЕКРОЗЕ ТКИВА		Нема знакова некрозе	0
		0 - 30% некрозе	2
		30 - 50% некрозе	4
		> 50% некрозе	6
УКУПАН СКОР (I+II)			

Табела 9. Индекс тежине болести на основу СТ налаза (CTSI Balthazar skor)

Мортел је са сарадницима 2004. године урадио ревизију Балтазар СТ скорa и у ревидираној верзији скорa додао бодовање екстрапанкреатичних компликација а изражавање степена некрозе поједноставио са две категорије, некроза панкреаса до 30% и преко 30%. (130)

Критеријуми за дефинисање органске инсуфицијенције су дати у модификованом Маршаловом скору, док се данас примењује и SOFA скор (процена секвенцијалног отказивања органа) (Табела 10) који обухвата бодовање параметара пет органских система: респираторног, кардиоваскуларног, реналног, централног нервног система као и функције јетре и параметре коагулације где скор од 2 и више у било која два органска ситема указује на вишеструку органску инсуфицијенцију. (131)

ОРГАНСКИ СИСТЕМ/ПАРАМЕТРИ	ПОЕНИ / ВРЕДНОСТИ				
	1	2	3	4	5
Кардиоваскуларни	Нема хипотензије	САТ < 70 mmHg	Допамин/Добутамин у било којој дози	Допамин > 5µg/kg/min	Допамин > 15µg/kg/min
PaO ₂ / FIO ₂ (kPa*7,5)	> 400	400-300	300-200	200-100 ^a	≤ 100 ^a
Креатини у серуму (µmol/l)	< 100	100-200	200-350	350-500	> 500
Глазгов кома скор	15	14-13	12-10	9-7	≤ 6
Број тромбоцита (* 10 ⁹ /l)	> 150	150-100	100-50	50-20	≤ 20
Билирубин (укупни) у серуму (µmol/l)	< 20	20-60	60-120	120-240	> 240

Табела 10. "SOFA" скор

Инсуфицијенција органа се дефинише и према модификованом Маршалов-ом систему скоровања који обухвата бодовање параметара три органска система: респираторног,

кардиоваскуларног и реналног, и према коме скор једнак 2 или више за најмање један од ова три органска система указује на органску инсуфицијенцију. (132)

Поред ових мултифакторијалних скорова утврђено је да неки појединачни параметри могу предвидети форму болести. Тако је вредност CRP-а преко 150 mg/dl у првих 48 по пријему индикатор тешке форме акутног панкреатитиса. (110) Параметри као што су хематокрит преко 47%, старост преко 55 година и индекс телесне масе већи од 30 такође могу бити предиктори тешке форме болести.

1.16 РАЗВОЈ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Уколико се код акутног интерстицијалног едематозног панкреатитиса у прве четири недеље од почетка болести идентификују течне колекције, према ревидираној класификацији, називају се акутне перипанкреатичне течне колекције (АПТК), немају јасно дефинисан зид, хомогене су, и оне су резултат цурења панкреасног сока богатог ензимима у ретроперитонеални простор и углавном се спонтано ресорбују унутар неколико недеља. (133) Након четири недеље од почетка болести, уколико течне колекције перзистирају, доћи ће до формирања псеудоцисте панкреаса у око 10 до 20% пацијената. Налази се највећим делом у перипанкреатичном ткиву и не садржи чврст материјал, мада је појава псеудоцисте у акутном панкреатитису ретка појава. (120) Псеудоциста се карактерише присуством јасног зида и најбоље се дијагностикује компјутеризованом томографијом. И АПТК и псеудоциста панкреаса могу постати инфицирани, што се доказује пункцијом фином иглом и слањем садржаја на бактериолошке анализе. Уколико се током прве четири недеље од почетка болести на скенеру идентификује течна колекција која садржи и чврсто некротично ткиво, по овој ревидираној класификацији се назива пост некротична панкреатична течна колекција (ПНПТК) или акутна некротична колекција (АНК). Она може потицати од некрозе само перенхима панкреаса, некрозе перипанкреатичног ткива, или оба. На скенеру се некроза паренхима приказује као део панкреаса који се не пребојава контрастом. Уколико се ради о некрози само перипанкреатичног ткива свакако је теже за дијагнозу која се поставља на основу присуства нехомогене течне колекције са чврстим ткивом, али са панкреасом који се уредно контрастно пребојава. Током прве недеље болести углавном је тешко разликовати АПТК и АНК и често се ове течне колекције могу помешати, па је потребно урадити и неке софистицираније дијагностичке процедуре као на пример магнетну резонанцу или ендоскопску ултрасонографију како би потврдили присуство или одсуство чврстог садржаја у течној колекцији ради јасног разликовања АПТК и АНК. (120) Када прође четири недеље а не дође до ресорпције акутне некротичне колекције, долази до сазревања колекције, ствара

се танак зид реактивног ткива и таква колекција се назива Walled-off некроза панкреаса (ВОНП). И АНК и ВОНП могу остати стерилне или се могу инфицирати. У клиничкој пракси веома је битно разликовати ВОНП од псеудоцисте панкреаса због различитог приступа у терапији.

1.17 ЛЕЧЕЊЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА

Принципи лечења акутног панкреатитиса су се знатно променили последњих неколико година. Данас се тежи примени минимално инвазивних радиолошких и ендоскопско-хируршких процедура уколико је код лечења акутног панкреатитиса индикована било каква интервенција. (134) Лечење акутног панкреатитиса се увек започиње конзервативно, тј. медикаментозно. На почетку лечења је најважније прогнозировать очекивану форму болести, како би се и терапија усмерила у правом смеру и како би се евентуално превенирао настанак компликација или смртог исхода. Основни принципи конзервативног, тј. нехируршког лечења подразумевају потпуни прекид пероралног уноса, надокнаду течности и електролита, корекцију ацидо базног статуса као и контролу бола.

Од велике важности је рана агресивна интравенска надокнада течности због губитка циркулаторног волумена у виду повраћања, знојења, губитака течности у трећи простор. (135) Тиме се постиже адекватна перфузија микроциркулације и макроциркулације панкреаса и надокнада циркулаторних губитака. Циљ ове ране агресивне надонаде течности је превенција исхемије панкреасне циркулације и превенција настанка локалних и системских компликација. Такође, потребно је превенирати настанак интестиналне исхемије, да не би дошло до бактеријске транслокације из лумена црева у циркулацију и настанка секундарних инфекција панкреаса. Иницијално је потребно дати 20 ml по килограму телесне масе Рингер-лактата или физиолошког раствора за сат до сат и по времена, а затим наставити за даљом агресивном хидрацијом и дати 250 до 500 ml по сату кристалоидног раствора првих 12 до 24 сата, а посебну пажњу треба обратити код старијих пацијената или ако пацијент има озбиљних кардиоваскуларних, бубрежних обољења или неких других коморбидитета, да би се избегле компликације у виду едема плућа или абдоминалног компартмент синдрома. (136, 137) До сада је показано да рана надокнада течности има много повољнији ефекат на ток и исход акутног панкреатитиса у односу на касну надокнаду течности, јер смањује SIRS, смањује појаву органске инсуфицијенције у прва 72 сата, смањује дужину лечења и смањује проценат пацијената лечених у јединицама интензивног лечења. (138) На основу до сада урађених истраживања, препорука је да се иницијално даје Рингер-лактат, јер може имати предност у односу на физиолошки раствор у смањивању системског инфламаторног

одговора. (139) Међутим, неки аутори нису заговорници ране агресивне надокнаде течности, јер су показали да може довести до већег морбидитета и морталитета код акутног панкреатитиса. (140)

Дуго је у прошлости у протоколима лечења акутног панкреатитиса био заступљен став да је „поштеда“ панкреаса избегавањем пероралне исхране по принципу „ништа на уста“, обавезна и код лаке форме болести (141) док не дође до потпуне резолуције болова, стабилизације вредности ензима до референтних вредности, као и дијагностичке (ултразвучне или СТ) потврде регресије налаза на панкреасу. (92) Поштеда дигестивног тракта неуношењем хране на уста води атрофији слузнице танког црева што може за последицу имати бактеријску транслокацију и појаву секундарних инфекција панкреаса. Клиничке студије су показале да је рана перорална исхрана битан параметар који доприноси бољем исходу акутног панкреатитиса у смислу мање учесталости инфекција, мање потребе за хируршким интервенцијама, краћем хоспиталном лечењу и смањењу морбидитета и морталитета. (142 - 144) Данас је препорука да се код лаке форме болести перорални унос чврсте хране са ниским садржајем масти започиње одмах, уколико пацијент нема мучнину и повраћање, као и уколико нема болове у трбуху. (136) Уколико пацијент није у могућности да узима храну на уста, и ток болести указује да ће се развити тешка форма акутног панкреатитиса, потребно је увести ентралну исхрану у прва 72 сата од хоспитализације, било путем назогастричне или назојејуналне сонде. Доказано је да је ефикасност исхране подједанак код оба типа исхране, иако је једноставније, јефтиније и лакше користити назогастричну сонду. (145) Данашњи протоколи лечења акутног панкреатитиса препоручују избегавање парентералне исхране, осим у ситуацији када није могуће обезбедити ентралну исхрану или када је пацијент не толерише, (136) јер је показано да је тотална парентерална исхрана повезана са већом учесталомшћу компликација акутног панкреатитиса. (92)

Имајући у виду да је бол један од главних симптома акутног панкреатитиса и да може имати изузетно јак интензитет, један од примарних циљева у иницијалном лечењу акутног панкреатитиса је ублажавање болова. Врста аналгезије која се примењује зависи од интензитета бола, па тако код пацијената са умереним боловима довољно је применити нестероидне антиинфламаторне лекове или парацетамол, док код пацијената са јачим боловима, потребно је применити опиоидне аналгетике (22). Опиоиди аналгетици могу смањити потребу за додатном аналгезијом у поређењу са применом аналгетика из других група. (146) Нису сви опиоидни аналгетици погодни за ублажавање бола код акутног панкреатитиса, јер због њиховог спазмогеног ефекта, могу довести до спазма Одијевог сфинктера, повећања интралуминалног притиска у панкреасном каналу и последично до појачања болова. (147). Посебно се не препоручује примена морфина, иако нема јасних

доказа да је његова примена у акутном панкреатитису контраиндикована (148) Из ове групе аналгетика за ублажавање болова најчешће се примењују меперидин, тј. петидин или трамадол. Кроз многе рандомизирани контролисани студије, које су поредиле различите аналгетике, није јасно дата предност неком посебном аналгетику за ублажавање бола код акутног панкреатитиса. (149)

Постоји широко распрострањена контроверза о ефектима профилактичке примене антибиотика код акутног панкреатитиса. Рутинска примена антибиотика у профилакси код свих пацијената оболелих од акутног панкреатитиса није оправдана. (150) Иако неке студије нису показале корисне ефекте примене антибиотске профилаксе, (116) већина објављених података фаворизује профилактичку примену антибиотика код пацијената који се лече због акутног панкреатитиса и код којих се развила некроза, (151) будући да некротично ткиво у великој мери повећава ризик од настанка инфекције, а самим тим и већи морбидитет и морталитет. (152) Данашње препоруке засноване на снажним доказима заговарају примену антибиотика, када код пацијента постоји ванпанкреатична инфекција, као што су: акутни холециститис, холангитис, инфекције узроковане пласирањем венских катетера, уринарна инфекција или пнеумонија. Данашња препорука је да је примена антибиотика једино оправдана код пацијената са инфицираним некрозом панкреаса, а поједине групе антибиотика, као што су: карбапенеми, хинолони и метронидазол који имају могућност пенетрације у некрозу, могу бити корисни у одлагању или тоталном избегавању хируршких интервенција, што води смањењу морбидитета и морталитета. (136)

Уколико конзервативно лечење не да адекватан и очекиван одговор и развију се неке од локалних компликација акутног панкреатитиса, треба размислити о примени неке од радиолошких или ендоскопских интервентних метода. Потребно је интервенцију максимално могуће одложити због очекиване демаркације некрозе, смањења ризика од крварења или оштећења суседних органа, и то не пре три до четири недеље. (22) Уколико настану перипанкреатичне течне колекције које перзистирају и након четири недеље створиће се псеудоциста панкреаса а обе ове формације могу се инфицирати и могу дати изражене симптоме и тада је индикована интервенција. Најчешће примењивана радиолошка интервенција је перкутана дренажа под контролом СТ-а, и предност се даје ретроперитонеалном приступу у односу на трансперитонеални. (99, 153) Потребно је да дренажни катетер остане на месту пласирања, док се дренажна течност не избистри и количина се смањи на 10 до 30 ml за 24 часа. (153) Индикација за ендоскопску трансгастричну дренажу је псеудоциста која перзистира преко шест недеља уз изражене болове и симптоме због компресије желуца, уз услов да је зид псеудцисте сазрео и да се псеудоциста налази у близини гастроинтестиналног лумена. (155) У случају инфицираних

псеудоцисти предност се даје перкутаној дренажи у односу на класичну отворену хирургију. (156) Ако ниједна од минимално инвазивних метода не да очекиван резултат, а псеудоциста је велика и даље перзистира, индикована је класична отворена хирургија, односно цистогастростомија, цистодуоденостомија или Roux-Y цистојејуностомија, зависно од локализације псеудоцисте. (154)

Алгоритам збрињавања панкреасне псеудоцисте зависи најпре од тога да ли је псеудоциста асимптоматска или симптоматска. Уколико се ради о асимптоматској псеудоцисти која је мања од 5 cm у пречнику неопходна је само опсервација, док код псеудоциста које су веће од 5 cm неопходан је елективни третман који подразумева да се најпре уради ERCP и уколико је присутна комуникација псеудоцисте са главним панкреасним каналом или постоји његова опструкција индикована је операција, а уколико та комуникација или опструкција не постоје разматра се могућност перкутане или ендоксопске дренаже која зависи од анатомске локализације псеудоцисте и могућности за такву дренажу. Уколико се ради о псеудоцисти која је инфицирана индикована је перкутана дренажа, а уколико та процедура не да жељени и очекивани резултат индиковано је оперативно лечење. Уколико је присутно крварење у псеудоцисти, ради се ангиографија и емболизација крвног суда, а уколико то не успе или није изводљиво индиковано је оперативно лечење. (157)

Третман некротизирајућег акутног панкреатитиса зависи од више фактора: локалног налаз, тј. да ли се ради о акутној некротичној колекцији или о ограниченој некрози, времена постављања дијагнозе, општег стања пацијента, присуства или одсуства инфекције, опремљености здравствене установе у којој се пацијент лечи и искуства лекара. Време интервенције представља важан чинилац управо због чињенице да пацијенти који су раније били оперисани, тј. у првим данима по пријему на болничко лечење имају већи морталитет (58%) у односу на пацијенте оперисане бар 12 дана касније (27%). (158, 159) Дуго је у прошлости била заступљена једино метода отворене хирургије, а некроектомија се као „златни стандард“ радила искључиво на тај начин, док се данас велики значај даје и конзервативном лечењу или у случају неопходне интервенције минимално инвазивним методама. (160) Минимално инвазивне методе некроектомије су перкутана дренажа широким катетром уз лаважу око 1500 ml физиолошког раствора дневно у зависности од величине некрозе, за коју је показано да је безбедна и ефикасна у лечењу акутне инфициране некрозе панкреаса. (161) Ендоскопска трансгастрична некроектомија се спроводи код ограничене некрозе најмање три до четири недеље од настанка некрозе. Најпре се формира цистогастростомија кроз коју се пласира два или више катетера, а након тога се спроводи некроектомија и понавља неколико пута. (162) У минимално инвазивне методе спада и

видео асистирана ретроперитонеална некроектомија, као и лапароскопски трансперитонеални приступ.

Још увек не постоји јасно дефинисан алгоритам лечења оваквих пацијената. Разликује се терапијски приступ у зависности да ли је некроза стерилна или инфицирана. Уколико се код пацијента са некрозом панкреаса посумња на инфекцију некрозе потребно је дати антибиотике емпиријски или урадити аспирацију фином иглом вођену СТ-ом, и уколико налаз покаже стерилне културе код таквог пацијента потребно је наставити конзервативни третман, а уколико се докаже инфекција некрозе а пацијент је у стабилном општем стању одмах дати антибиотике и наставити мере интензивног лечења уз дијагностичке и ендоскопске методе некроектомије, осим уколико постоји добар одговор на антибиотике и пацијент је без симптома потребно је размислити о некроектомији. Уколико се ради о нестабилном пацијенту са потврђеном инфекцијом некрозе потребна је неодложна хируршка интервенција. (136) Према томе, данас је став да се са операцијом треба сачекати бар 4 недеље од почетка симптома акутног некротизирајућег панкреатитиса и индикувана је једино уколико је доказана инфекција некрозе или уколико ограничена некроза перзистира и није могуће урадити некроектомију неком од минимално инвазивних метода. (163)

Поставља се питање када урадити холецистектомију код пацијента са акутним панкреатитисом који је узрокован билијарном калкулумом. То зависи пре свега од клиничке форме акутног панкреатитиса, и код пацијената са лаким формом препорука је да се холецистектомија уради у истој хоспитализацији по смиривању тегоба и непосредно пре планираног отпуста, ради спречавања настанка рецидива акутног панкреатитиса, и може увек бити урађена лапароскопски (164 - 166) Код пацијената са тешким акутним билијарним, посебно некротизирајућим панкреатитисом холецистектомија се одлаже до смиривања инфламације и до потпуне резолуције и стабилизације течних колекција, тачније или до краја пролонгиране хоспитализације, или удружено са интервенцијама због насталих компликација или некрозе или одложено у некој другој хоспитализацији. (136, 167)

Значајна је улога раног ERCP-а код акутног билијарног панкреатитиса. Уколико се уради код пацијента са предвиђеном тешком формом у прва 24 до 48 сати од почетка болести значајно се смањују компликације, као и учесталост настанка билијарне сепсе али не и морталитет. (22, 168) Неоптолемос је показао да примена ERCP у првих 72 сата смањује морбидитет код пацијената са тешком формом акутног панкреатитиса, док код пацијената са лаким формом није било бенефита. (169) Мапл са сарадницима у свом раду снажно препоручује примену раног ERCP код пацијената са акутним панкреатитисом уколико су присутни и знаци холангитиса. (170)

2. ЦИЉЕВИ РАДА И РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ

ЦИЉ ИСПИТИВАЊА:

Циљ ове докторске дисертације је био да се испитају фактори за које постоје опречни подаци у литератури о повезаности са настанком компликација и повећаном смртношћу, код пацијената са акутним панкреатитисом, као и да се истраже они фактори који у претходним студијама нису били или су недовољно били испитивани.

РАДНЕ ХИПОТЕЗЕ ИСПИТИВАЊА:

1. Ниво интерлеукина 6 у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
2. Ниво интерлеукина 8 у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
3. Ниво интерлеукина 10 у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
4. Ниво епидермалног фактора раста (EGF) у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
5. Ниво фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α) у серуму првог и трећег дана од почетка болести је повезан са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
6. Примена појединих врста нестероидних антиинфламаторних лекова на пријему у интензивну негу је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
7. Примена појединих лекова на пријему у интензивну негу је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
8. Профилактичка примена антибиотика је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;

9. Вредност појединих скорова за предвиђање тежине и исхода акутног панкреатитиса (RANSON, BISAP, APACHE II, SOFA) је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом;
10. Врста примењене исхране је повезана са настанком компликација и/или смртним исходом код пацијената са акутним панкреатитисом.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА

3.1 ВРСТА СТУДИЈЕ

Урађена је клиничка опсервациона, ретроспективна кохортна студија са „усађеном“ студијом типа „случај-контрола“. Сходно опсервираним циљевима и дефинисаним хипотезама истраживања, спроведено је неколико поступака „усађивања“ студије „случај-контрола“ у праћену кохорту испитаника. Студијска документација је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац, број одлуке 01-9024 од 01. септембра 2011. године.

Сви релевантни подаци су прикупљени детаљним прегледом и анализом, од стране поменутог Етичког одбора, одобрене „тест листе“, у коју су, током проспективног праћења, а у оквиру макропројекта имплементираног 2011. године у сарадњи Факултета медицинских наука и Клиничког центра у Крагујевцу, за сваког пацијента уношени његови: социодемографски, клинички, лабораторијски и други дијагностички параметри, као и подаци о начину његовог лечења и здравственим исходима током хоспитализације због акутног панкреатитиса.

3.2 ПОПУЛАЦИЈА

Популација: Студијску популацију, тј. ретроспективну кохорту испитаника, чинили су пацијенти који су у периоду од нешто више од три године, од октобра 2011. године до децембра 2014. године, лечени због акутног панкреатитиса у Јединици интензивне неге, Ургентном центру и Клиници за општу и грудну хирургију Клиничког центра у Крагујевцу. На основу опсервираних исхода, тј. компликација, односно смртог исхода због акутног панкреатитиса, у сваком од поступака „усађивања“, испитаници су били подељени у две групе:

- 1) **Случајеви** су били пацијенти: оболели од акутног панкреатитиса са некрозом панкреаса, са инфекцијом некрозе панкреаса, са псеудоцистом панкреаса, односно, пацијенти код којих је дошло до смртог исхода.
- 2) **Контроле** су били пацијенти са акутним панкреатитисом код којих није дошло до настанка неке од наведених локалних компликација болести, односно, код којих није дошло до смртог исхода.

За сваки од „случаја“ изабрана је најмање по једна „контрола“, која је усклађена са „случајем“ по старости и полу.

Критеријуми за укључивање: пацијенти старији од 18 година са утврђеном дијагнозом акутног панкреатитиса, хоспитализовани у интензивној нези. Дијагноза акутног панкреатитиса је утврђена на основу присуства најмање два од следећа три параметара: присуство бола у трбуху појасног типа, који пацијенти најчешће описују као „стежање каишем“, затим, троструко повећане вредности амилаза и/ или липаза у серуму и присуство карактеристичних промена за акутни панкреатитис верификованих ултразвуком или компјутеризованом томографијом.

Искључујући критеријуми: пацијенти са постоперативним акутним панкреатитисом, пацијенти млађи од 18 година, труднице и пацијенти преведени из других установа у Јединицу интензивне неге или Ургентни центар КЦ- а Крагујевац касније од 48 сати од почетка болести, као и пацијенти са некомплетним релевантним подацима у „тест листи“.

3.3 УЗОРКОВАЊЕ

Сви пацијенти, укључени у ову ретроспективну кохорту, првобитно су проспективно праћени током комплетне хоспитализације у опсервираном студијском периоду. Овакво проспективно праћење спровођено је у оквиру истраживања у склопу поменутог макропројекта Факултета медицинских наука и Клиничког центра у Крагујевцу, пошто су испитаници претходно дали добровољни писани пристанак за учешће у студији.

Из студијске популације су као случајеви били изабрани сви пацијенти који су у опсервираном студијском периоду (октобар 2011. године - децембар 2014. године) лечени због акутног панкреатитиса у Јединици интензивне неге, Ургентном центру и Клиници за општу и грудну хирургију Клиничког центра у Крагујевцу и код којих је дошло до некрозе панкреаса, инфекције некрозе, формирања псеудоцисте панкреаса или је наступио смртни исход. У циљу дефинисања тежине и тока болести, у овој студији је коришћена оригинална Атланта класификација за акути панкреатитис из 1992. године, с обзиром на то да је ова студија започела пре последње ревизије ових критеријума која је донета 2012. године. Тежина акутног панкреатитиса је дефинисана у складу са критеријумима који се односе на развој отказивања органа и/или присуство локалних компликација као што су: некроза панкреаса, инфекција некрозе или псеудоциста панкреаса, као и на инцијални RANSON скор 3 и више и/или APACHE II скор 8 и више. Отказивање органа и системске компликације су дијагностиковани, уколико су настали током првих седам дана од почетка болести и ако су трајали више од 48 сати, уз присутан бар један од следећих параметара: хиповолемијски шок

(систолички крвни притисак <90 mmHg након надокнаде изгубљене течности), респираторна инсуфицијенција (PaO₂ <8 kPa), бубрежна инсуфицијенција (ниво креатинина у крви >177 μmol/ml (2 mg/ dl)), дисеминована интраваскуларна коагулација или гастроинтестинално крварење (> 500 ml/ 24h).

За сваки од „случајева“ су из преосталих чланова студијске популације били изабрани пацијенти истог пола и сличне старости (± 1 година). Од изабраних пацијената истог пола и сличне старости, случајним узорком је изабрана најмање једна контрола коришћењем RANDBETWEEN функције Microsoft Excel- а.

3.4 ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СУ МЕРЕНЕ У СТУДИЈИ

1. Независне варијабле:

- Значајна комедикација у последњих годину дана – наводе се хронична терапија, врста лека, доза, трајање терапије - утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента.
- Коришћење антибиотика код куће у последњих месец дана – утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети анкетирањем пацијента.
- Коришћење кортикостероида или других имуносупресива (укључујући и цитостатике) у последњих месец дана – утврђено је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети анкетирањем пацијента.
- Хоспитално лечење у последња 3 месеца дужи од 2 дана - утврђено је увидом, у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем пацијента.
- Операција или друга инвазивна дијагностичка/терапијска процедура у последња 3 месеца - утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента.
- Врста интравенског катетера (централни или периферни) и дужина коришћења – утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Профилактичка примена антибиотика од пријема пацијента – утврђена је врста и доза антибиотика, пут примене и дужина примене, увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Примена нестероидних антиинфламаторних лекова (NSAIL) – утврђена је врста и доза NSAIL- а, пут примене и дужина примене, увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.

- Примена осталих лекова – утврђена је врста и доза осталих лекова, пут примене и дужина примене, увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента
- Исхрана пацијента (врста исхране, врста раствора, начин примене, доза и дужина примене) – утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Вештачка вентилација пацијента (постојање, врста и дужина примене) – утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Ниво интерлеукина 6 – измерен из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача.
- Ниво интерлеукина 8 – измерен из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача.
- Ниво интерлеукина 10 – измерен из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача.
- Ниво епидермалног фактора раста (EGF) - измерен из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача.
- Ниво фактор некрозе тумора- алфа (TNF- α) - измерен из серума оболелих од акутног панкреатитиса првог и трећег дана после пријема ELISA методом коришћењем комерцијалних китова по упутству произвођача.

2. Зависне варијабле:

- Некроза панкреаса – утврђена је компјутеризованом томографијом са контрастом или нуклеарном магнетном резонанцом увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Инфекција некрозе – утврђена је присуством мехурића гаса на прегледу компјутеризованом томографијом увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Псеудоциста панкреаса – утврђена је компјутеризованом томографијом увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.

- Смртни исход – утврђен је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу потврде о смрти из историји болести пацијента.

3. Збуњујуће варијабле:

- Тежина акутног панкреатитиса - одређена је према Атланта критеријумима из 1992. године увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Синдром системског инфламаторног одговора (SIRS) – утврђен је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Мултиорганска дисфункција - постојање и тежина, одређена је на основу вредности SOFA и модификованог MOD скорa увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Процена тежине болести на основу налаза компјутеризоване томографије - утврђена је скором по Балтазару најраније 72 сата од пријема у интензивну негу увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Вредности виталних параметара (артеријски крвни притисак, срчана и респираторна фреквенца, сатурација крви кисеоником, телесна температура), као и централни венски притисак, односно, Глазгов кома скор (GCS)- утврђени су увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Вредности рутинских хематолошких тестова (седиментација еритроцита, хематокрит, број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, MCHC, MCH и MCV) – утврђени су увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Вредности рутинских биохемијских тестова (гликемија, уреа, креатинин, билирубин-укупни и директни, аминотрансферазе, алкална фосфатаза, амилаза, липаза, лактатна дехидрогеназа, укупни протеини, албумини, триглицериди, холестерол, HDL, LDL, натријум, калијум, калцијум, хлор, С-реактивни протеин, прокалцитонин, фибриноген, бикарбонати, рН крви, базни ексцес, парцијални притисак кисеоника и угљен- диоксида у артеријској крви) – утврђени су увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Вредности APACHE II скорa, RANSON скорa, модификованог GLASGOW скорa, и BISAP скорa – утврђени су увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента (одређивани су у првих 48 сати од пријема у интензивну негу).

- Рендгенграфија грудног коша са утврђивањем излива или консолидација паренхима – урађена је на пријему пацијента у интензивну негу. Налаз је утврђен увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Операција због панкреатитиса (индикација, врста интервенције, време од пријема пацијента, трајање) – утврђена је увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Остале нефармаколошке терапијске мере због компликација панкреатитиса (нпр. дијализа, плеурална пункција или дренажа и др.) - утврђене су увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Индекс телесне масе - израчунат је као количник тежине пацијента у килограмима и квадриране висине пацијента у метрима увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Пол пацијента – утврђен је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.
- Степен образовања - утврђен је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу анкете пацијента.
- Коморбидитет (врста и степен тежине акутне или хроничне болести која прати панкреатитис) – утврђен је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента.
- Старост пацијента у годинама – утврђена је увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети анкетирањем и на основу историје болести пацијента.
- Пушење (више од 5 цигарета дневно у последњих годину дана) - утврђено је увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента.
- Уношење алкохола - наведена је врста, количина, учесталост и дужина конзумирања алкохолних пића - утврђено је увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента.
- Уношење кафе – наведена је дневна количина и колико дуго - утврђено је увидом у „тест листу“ у коју су подаци унети на основу анкете пацијента.
- Етиологија акутног панкреатитиса (калкулроза билијарног система, конзумирање алкохола или остали узроци) - утврђена је увидом у „тест листу“, у коју су подаци унети на основу историје болести пацијента.

3.5 ПРОТОКОЛ ИСТРАЖИВАЊА

Узорци крви за мерење лабораторијских параметара су узимани у прва 24 сата од пријема болесника у Клинички центар као и трећег дана хоспитализације, а затим према захтевима ординирајућих лекара. Сва мерења, осим цитокина, направљена су у Централној лабораторији Клиничког центра Крагујевац, од стране надлежног специјалисте биохемије. Концентрација анализираних цитокина у серуму је одређивана колориметријском методом односно комерцијалним ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) специфичним за људе (R&D Systems, Minneapolis, MN), у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, користећи адекватне сетове: DuoSets (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA); фактор некрозе тумора - алфа (TNF-alfa: број DY210; праг детекције 15,6-1000 pg/ml), епидермални фактор раста (EGF: број DY236; праг детекције 3,91-250 pg/ml), интерлеукин 6 (IL-6: број DY206; праг детекције 9,38-600 pg/ml), интерлеукин 8 (IL-8: број DY208; праг детекције 31,2-2000 pg/ml) и интерлеукин 10 (IL-10: број DY217B; праг детекције 31,2-2000 pg/ml).

У првом кораку су везујућа антитела растворена у фосфатном сланом пуферу (ПБС) у одговарајућој концентрацији по упутству. У сваки од 96 бунарчића на радној плочи стављано је по 100 микролитара (μL) везујућег антитела. Плоча је покривена и остављена да се инкубира преко ноћи на собној температури. Након инкубације плоча се испирала три пута са по 400 μL испирајућег раствора (који у себи садржи 0,09% Твин 20 у PBS). У сваки бунарчић је додавано по 300 μL блокирајућег раствора и остављено да се инкубира 1 сат на собној температури. Радна плоча је три пута испирана са по 400 μL испирајућег раствора и у сваки бунарчић је додавано по 100 μL стандарда на почетку плоче и одговарајућег узорка у наставку све до потпуног облагања целе плоче. Радна плоча је инкубирана 2 сата на собној температури. Стандарди су растворени према упутству у реагенс дилуенту и од њих су направљена двострука разблажења. На основу седам разблажених концентрација и слепе пробе конструисана је стандардна крива за сваки мерени цитокин. Након инкубације радна плоча је испирана три пута са по 400 μL испирајућег раствора и у сваки бунарчић је додавано по 100 μL детектујућег антитела, које је претходно растворено у одговарајућој концентрацији према упутству у реагенс дилуенту. Радна плоча је инкубирана 2 сата на собној температури и потом је испирана три пута са по 400 μL испирајућег раствора. У сваки бунарчић је додавано по 100 μL стрептавидин-HRP раствора (претходно је стрептавидин-HRP растворен према упутству у реагенс дилуенту). Радна плоча је инкубирана 20 минута на собној температури заштићена од светла. Након три пута испирања са по 400 μL испирајућег раствора, у сваки

бунарчић је додавано по 100 μL супстратне солуције (која је прављена непосредно пре додавања у бунарчиће). Радна плоча је инкубирана 20 минута на собној температури заштићена од светла. У последњем кораку у сваки бунарчић је додавано по 50 μL стоп солуције и плоча је у року од 30 минута читавана на 450 nm ELISA читачу. На основу читаних апсорбанци конструисана је најпре стандардна крива и са ње су потом израчунаване концентрације наших узорака.

3.6 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Величина група одређена је на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне клинички значајне разлике у вредностима посматраних варијабли од 20% (за категоријска обележја), при чему је учесталост одређене вредности категоријске варијабле у контролној групи 20%. Уз такве параметре, потребно је укупно 128 пацијената. Пацијенти су дистрибуирани међу групама у односу 1:1 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још најмање један пацијент који спада у контролну групу).

3.7 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Прикупљени подаци су организовани и унети у табелу статистичког програма SPSS верзија 20. Прво су обрађени дескриптивно; за континуалне варијабле су одређене мере централне тенденције и мере варијабилитета, а за категоријске варијабле учесталост појединих категорија. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између случајева и контрола је тестирана Студентовим Т-тестом за независне узорке (ако постоји нормална расподела вредности на основу Колмогоров-Смирновљевог теста) или Ман-Витнијевим тестом (ако нема нормалне расподеле). Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између случајева и контрола је тестирана Хи-квадрат тестом (или Фишеровим тестом код мале учесталости појединих категорија). Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на категоријски исход (као и интеракција између предикторских варијабли) је испитан помоћу бинарне логистичке регресије. Такође, коришћене су ROC криве (receiver operating characteristic curve), да се испита да ли измерене вредности појединих фактора које су значајно повезане са настанком компликација и/ или смртним исходом имају предиктивни значај. Максимални ниво прихватљиве вероватноће нулте хипотезе који је био коришћен у овој студији је 0.05.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 СТУДИЈА 1: АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА СМРТНИМ ИСХОДОМ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Опште карактеристике испитаника

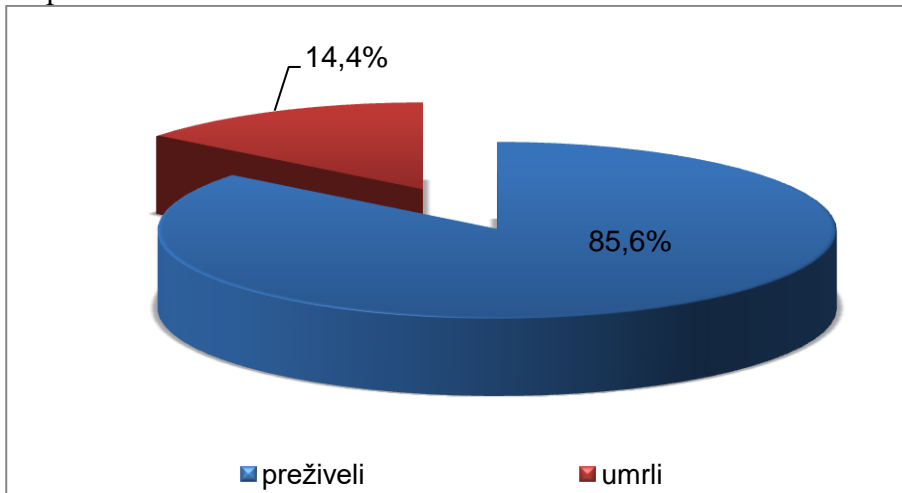
Табела 1. Опште карактеристике пацијената и тежина болести

Опште карактеристике ($\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max))/n(%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Број испитаника		113 (85,6%)	19 (14,4%)	^b p=0,000*
Старост		57,73±14,48 (60; 23-86)	70,79±11,90 (75; 41-84)	^a p=0,000*
Пол	Мушкарци	41 (36,3%)	7 (36,8%)	^b p=0,963
	Жене	72 (63,7%)	12 (63,2%)	
ВМИ		27,50±4,61 (27; 19-42)	27,40±3,89 (26; 22-35)	^b p=0,939
Стручна спрема	Основна и средња школа	69 (79,3%)	11 (73,3%)	^b p=0,603
	Виша и висока школа	18 (20,7%)	4 (26,7%)	
Тежина акутног панкреатитиса	Лака форма	76 (67,3%)	2 (10,5%)	^b p=0,000*
	Тешка форма	37 (32,7%)	17 (89,5%)	
Етиологија акутног панкреатитиса	Билијарни	36 (54,5%)	4 (36,4%)	^b p =0,458
	Алкохолизам	14 (21,2%)	4 (36,4%)	
	Други узроци	16 (24,2%)	3 (27,3%)	

*статистички значајна разлика; ^aMann Whitney U test; ^b χ^2 -test; ^ct-test

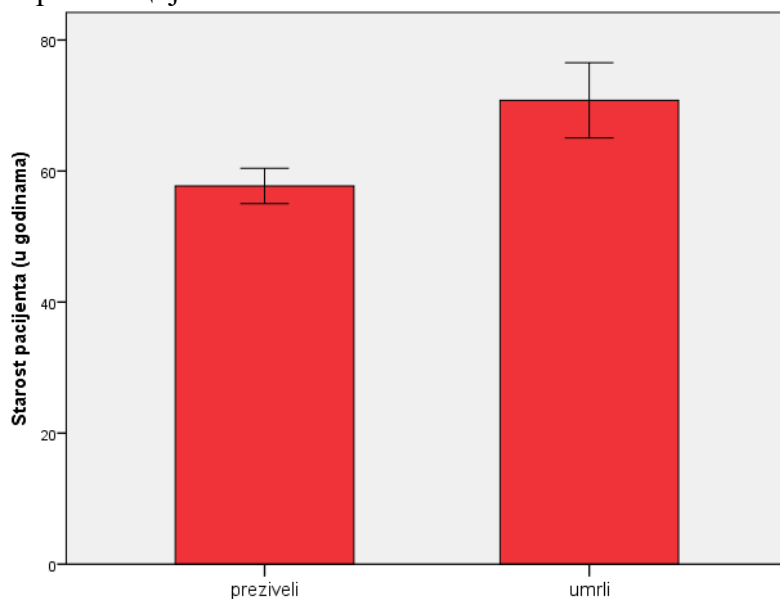
У студију је укључено 132 пацијента са акутним панкреатитисом. Испитаници са смртним исходом су статистички значајно мање били заступљени - 113 (85,6%) пацијента имало је успешан исход лечења у смислу преживљавања, док је код 19 испитаника дошло до смртог исхода (14,4%).

Графикон 1.
Морталитет



Уочена је статистички значајна разлика у старости испитаника са различитим исходом лечења акутног панкреатитиса: табела 1. Испитаници са смртним исходом били су статистички значајно старији од преживелих испитаника: графикон 2.

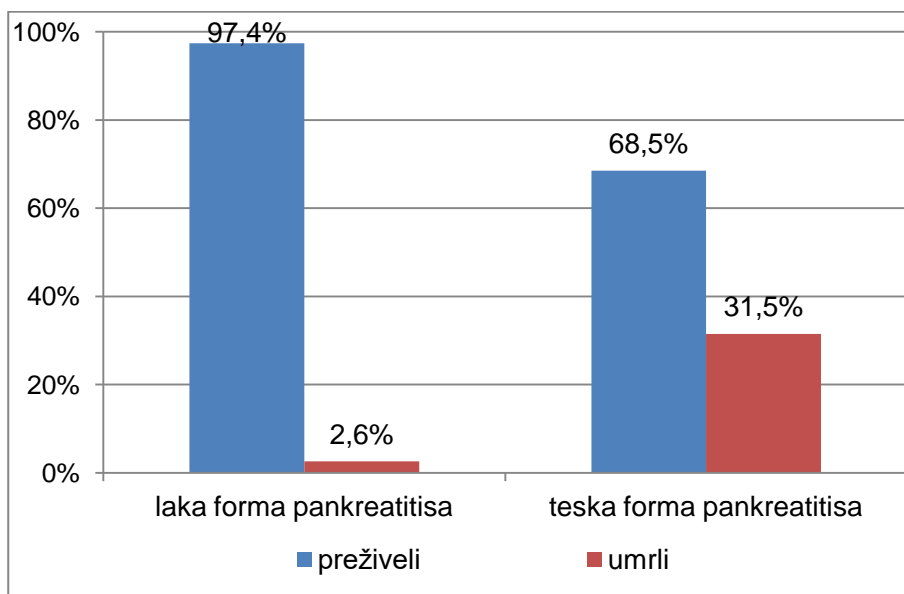
Графикон 2.
Старост пацијента



Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника различитог пола, посматрано у односу на исход болести: табела 1. И у групи преживелих и у групи умрлих пацијента оболели мушког пола били су више заступљени. Није уочена статистички значајна разлика у вредностима ВМІ, посматрано у односу на исход лечења акутног панкреатитиса: табела 1. У обе групе испитаника, и код умрлих и код преживелих, просечан ВМІ био је

преко 27. Није уочена статистички значајна разлика у степену образовања испитаника, посматрано у односу на исход болести: табела 1. Испитаници са основним и средњешколским образовањем били су заступљени са више од 70% и у групи испитаника са смртним исходом и у групи преживелих пацијената оболелих од акутног панкреатитиса. Статистички значајна разлика у морталитету пацијената оболелих од акутног панкреатитиса уочена је између пацијената са лаким и тешким обликом панкреатитиса: табела 1. У групи испитаника са тешким обликом панкреатитиса статистички значајно више испитаника имало је смртни исход. У групи са лаком формом панкреатитиса, њих 2,6% испитаника, имало је смртни исход, док је у групи са тешком формом панкреатитиса са смртним исходом било 31,5% испитаника: графикон 3.

Графикон 3.
Степен тежине панкреатитиса и морталитет



Није уочена статистички значајна разлика у етиологији панкреатитиса између умрлих и преживелих пацијената: табела 1. У групи преживелих испитаника највише је било испитаника са панкреатитисом билијарног порекла, преко 50%, док су у групи умрлих пацијената испитаници са панкреатитисом билијарног порекла и панкреатитисом као последицом алкохолизма, били исто заступљени у 36,4% случајева: табела 1.

Навике у понашању пацијената

Табела 2. Навике у понашању оболелих

Посматрани параметри n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Пушење	Да	35 (39,3%)	13 (86,7%)	^a p=0,052
	Не	54 (60,7%)	2 (13,3%)	
Дневно уживање никотина		26,29±14,94 (20; 7-80)	30,00±14,14 (30; 20-40)	^b p=0,578
Алкохол	Не пије алкохол уопште или повремено мале количине	66 (73,3%)	10 (76,9%)	^a p=0,783
	Више од 25ml дневно сваки дан у последње 3 године	24 (26,7%)	3 (23,1%)	
Дужина конзумирања алкохола		10,50±10,41 (8; 1-30)	25,00±21,21 (25; 10-40)	^c p=0,131
Кафа	Уопште не пије кафу или 1-2 шољице дневно	61 (68,5%)	13 (76,5%)	^a p=0,514
	Пије 3 и више шољица дневно	28 (31,5%)	4 (23,5%)	
Дужина пијења кафе		21,74±14,66 (15; 1-46)	30,00±28,28 (30; 10-50)	^b p=0,533

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^b Mann Whitney test; ^c t-test

Статистички значајна разлика није уочена у учесталости пушача и непушача, посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом, као ни у дневном уживању никотина: табела 2. Статистички значајна разлика између група умрлих и преживелих није уочена у учесталости испитаника који не конзумирају алкохол или га узимају у малој количини и испитаника који узимају више од 25ml алкохола дневно уназад 3 године: табела 2. Статистички значајна разлика није уочена ни у дужини конзумирања алкохола, између напред наведених анализираних група: табела 2. Посматрано у односу на морталитет испитаника од акутног панкреатитиса, статистички значајна разлика није уочена ни у заступљености испитаника који не пију кафу или је конзумирају у количини од 1-2 шољице и заступљености испитаника који пију више од 3 шољица кафе дневно, ни у дужини пијења кафе: табела 2.

Коморбидитет, терапија и хоспитално лечење пре болести

Табела 3. Коморбидитет

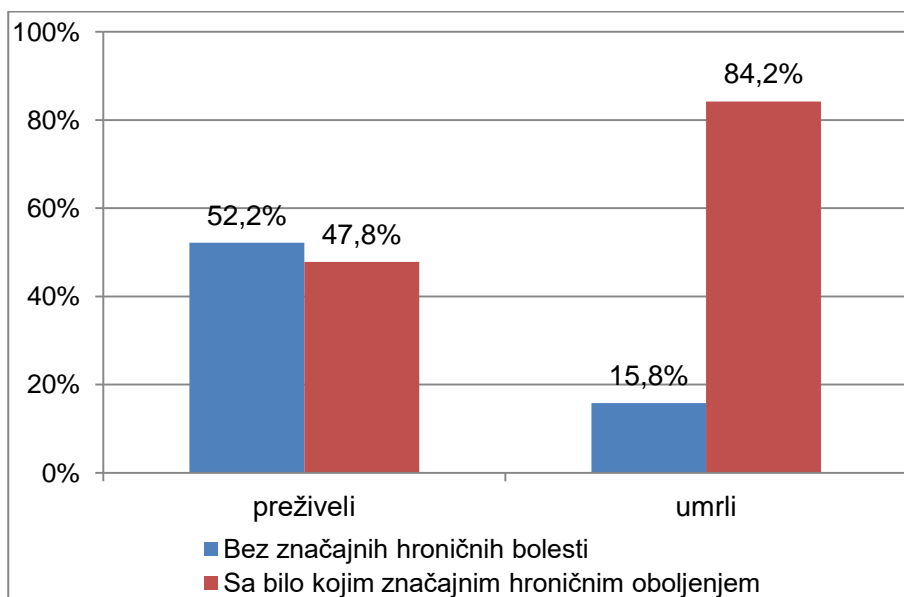
Коморбидитет n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Значајан коморбидитет	Без значајних хроничних болести	59 (52,2%)	3 (15,8%)	^a p=0,003*
	Са било којим значајним хроничним обољењем	54 (47,8%)	16 (84,2%)	
Дијабетес мелитус	Не	98 (86,7%)	12 (63,2%)	^a p=0,016*
	Да, без хроничних компликација	13 (11,5%)	7 (36,8%)	
	Да, са хроничним компликацијама	2 (1,8%)	0 (0,0%)	
Малигна болест	Не	112 (99,1%)	19 (100,0%)	^a p=0,681
	Да, без локалних и удаљених метастаза, без онколошке терапије	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Да, са метастазама, онколошка терапија у току	0 (0%)	0 (0%)	
Хронична исуфицијенција јетре	Не	113 (100,0%)	18 (94,7%)	^a p=0,014*
	Да, блажи облик	0 (0,0%)	1 (5,3%)	
	Да, умерено-тежи облик	0 (0%)	0 (0%)	
Хронична бубрежна инсуфицијенција	Не	111 (98,2%)	18 (94,7%)	^a p=0,344
	Да, није на дијализи	2 (1,8%)	1 (5,3%)	
	Да, на дијализи је	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Значајно КВС обољење	Не	70 (61,9%)	7 (36,8%)	^a p=0,029*
	Да, блажи облик	39 (34,5%)	9 (47,4%)	
	Да, умерени/тежи облик	4 (3,5%)	3 (15,8%)	
НЛР (дислипидемија)	Не	108 (95,6%)	18 (94,7%)	^a p=0,871
	Да, поремећај холестерола	5 (4,4%)	1 (5,3%)	
	Да, поремећај триглицерида	0 (0%)	0 (0%)	
Обољења штитасте жлезде	Не	108 (95,6%)	18 (94,7%)	^a p=0,862
	Хипотиреоза	4 (3,5%)	1 (5,3%)	
	Хипертиреоза	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
Плућне болести	Не	106 (93,8%)	15 (78,9%)	^a p=0,030*
	Да, блажи облик	7 (6,2%)	4 (21,1%)	
	Да, тежи облик	0 (0%)	0 (0%)	
Анемија	Не	113 (100,0%)	19 (100,0%)	/

	Да, регулисана	0 (0%)	0 (0%)
	Да, нерегулисана	0 (0%)	0 (0%)

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test;

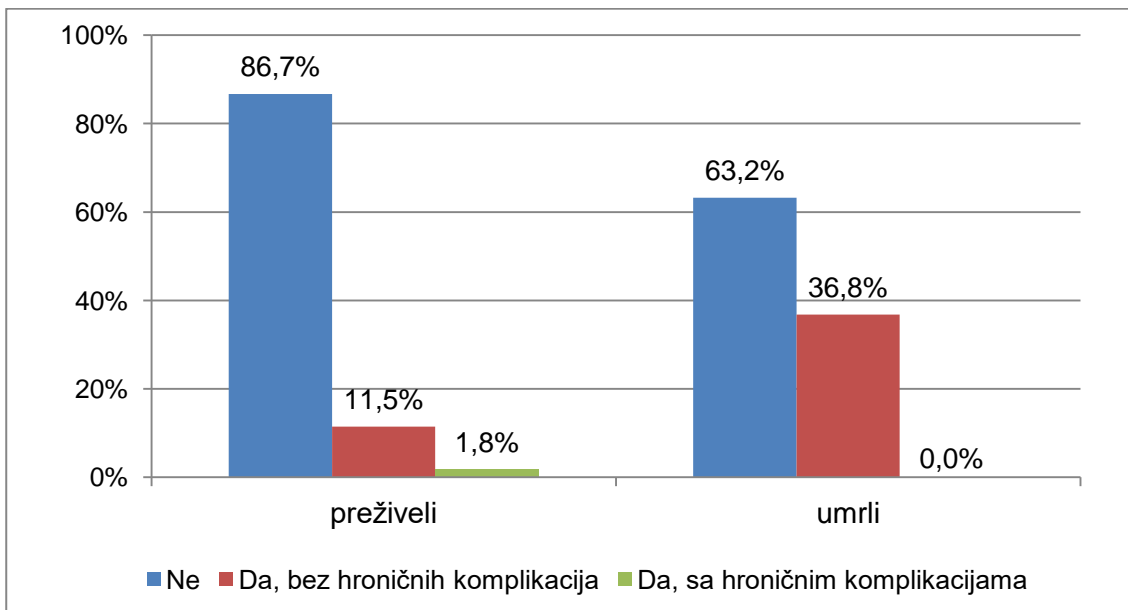
Између испитаника са различитим исходом лечења акутног панкреатитиса - умрлих и преживелих, уочена је статистички значајна разлика у значајном коморбидитету: табела 3. Испитаници са значајним коморбидитетом статистички значајно више су били заступљени у групи испитаника са смртним исходом: графикон 4.

Графикон 4.
Значајан коморбидитет и морталитет



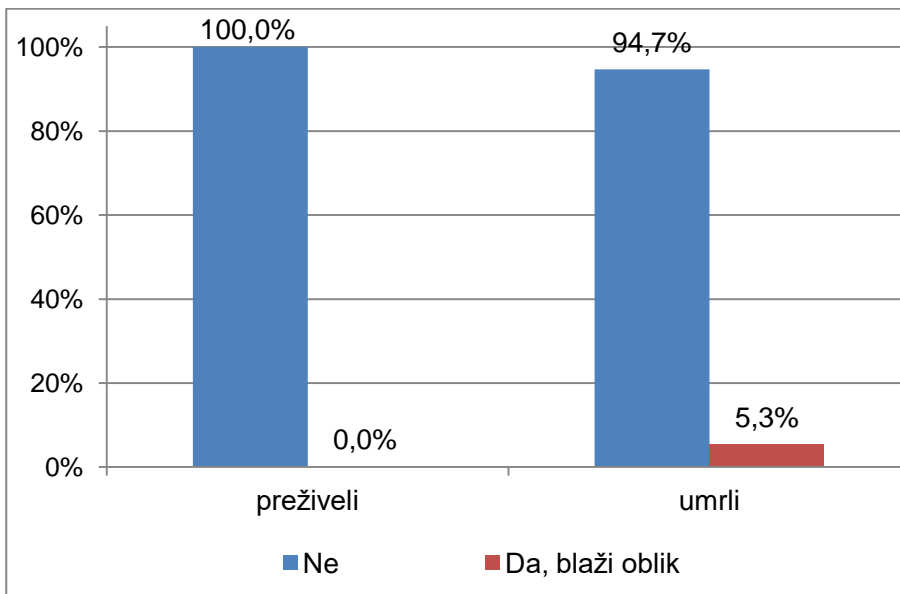
Статистички значајна разлика између умрлих и преживели испитаника са акутним панкреатитисом уочена је и учесталости испитаника са и без дијабетес мелитуса: табела 3.

Графикон 5.
Дијабетес мелитус и морталитет



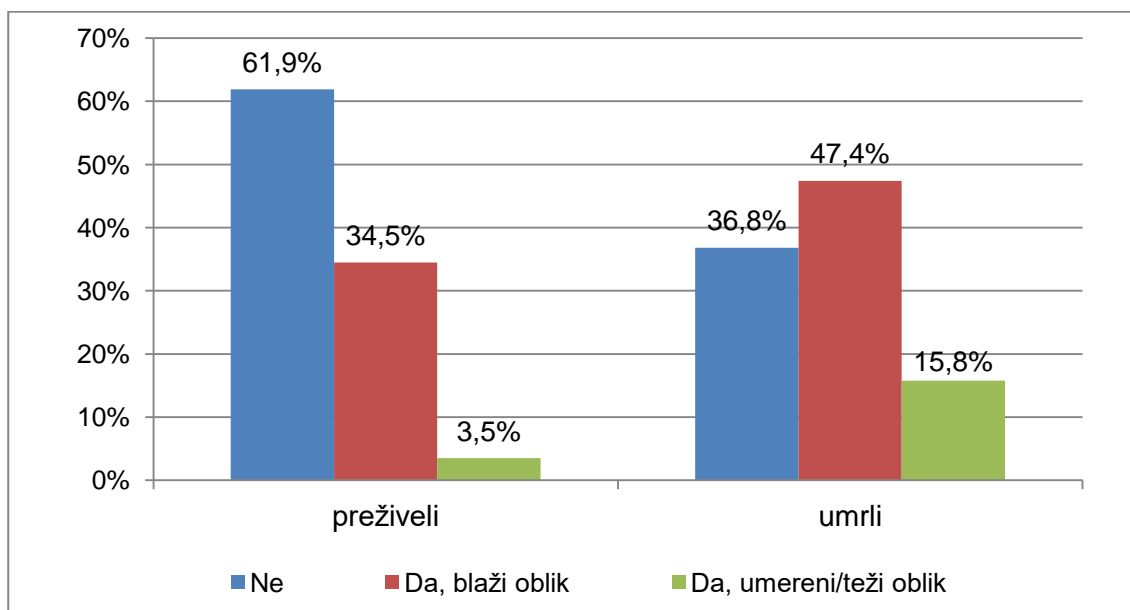
Испитаници са дијабетесом били су више заступљени у групи са смртним исходом. Испитаника са дијабетесом и хроничним компликацијама није било у групи умрлих пацијента, док су у групи преживелих пацијената били заступљени са 1,8%: графикон 5. Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са малигним болестима између оболелих са акутним панкреатитисом и различитим исходом болести - преживелих и умрлих: табела 3. Малигна болест забележена је само код једног испитаника који је преживео акутни панкреатитис. Статистички значајна разлика између испитаника преживелих и умрлих од акутног панкреатитиса, уочена је у заступљености испитаника са и без хроничне инсуфицијенције јетре, табела 3. Испитаници са хроничном инсуфицијенцијом јетре били су значајно више заступљени код испитаника са смртним исходом, графикон 6. Није било испитаника са тешким обликом инсуфицијенције јетре.

Графикон 6.
Хронична инсуфицијенција јетре и морталитет



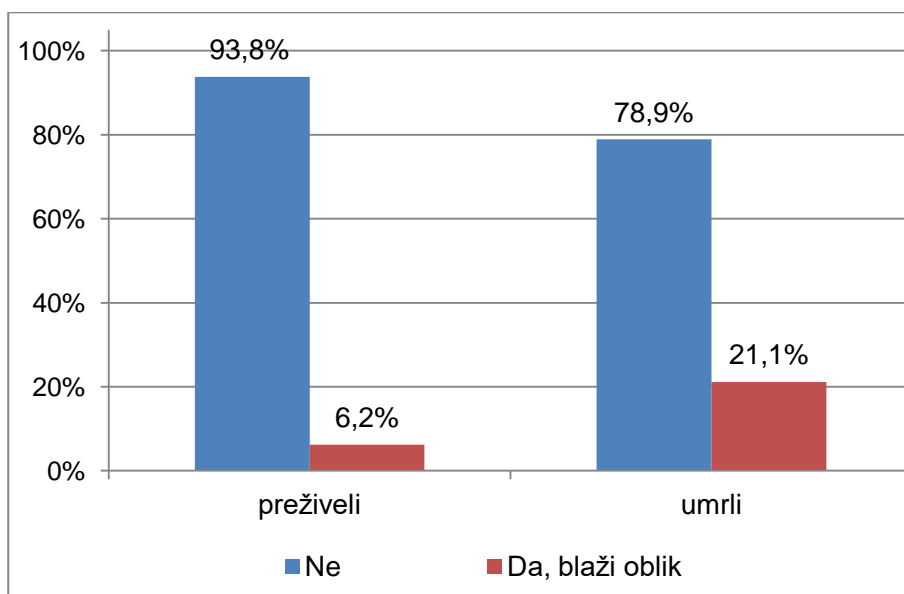
Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника са и без хроничне бубрежне инсуфицијенције посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом: табела 3. Није било испитаника који су имали тежи облик хроничне инсуфицијенције и који су били на хемодијализи. Уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника без значајног КВС коморбидитета (лоше контролисана НТА и/или ИБС, НСИ, ИВМ) и са различитим степеном његовог испољавања: табела 3. Испитаници без значајног КВС коморбидитета били су статистички значајно више заступљени у групи преживелих пацијената. Испитаници и са блажим и са умереним/тежим обликом КВС коморбидитета били су значајно више заступљени у групи испитаника са смртним исходом: графикон 7.

Графикон 7.
КВС коморбидитет и морталитет



Између преживелих и умрлих пацијената у посматраној групи оболелих није уочена статистички значајна разлика у броју оболелих са дислипидемијом и обољењем штитасте жлезде: табела 3. Уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника без плућних болести и са лаким обликом плућних болести, између оболелих са различитим исходом акутног панкреатитиса: табела 3. У групи испитаника са смртним исходом статистички значајно више је било испитаника са лакшим обликом плућне болести: графикон 8.

Графикон 8.
Плућне болести и морталитет



Табела 4. Друга хронична обољења, примена имуносупресивне, имуномодулаторне и антибиотске терапије

Коморбидитет n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Друге хроничне запаљенске/аутоимуне болести	Не	111 (98,2%)	18 (94,7%)	^a p=0,098
	Реуматоидни артритис	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Системски еритемски лупус	0 (0,0%)	1 (5,3%)	
	ГИХТ	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Хепатитис Ц	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
Имуносупресивна терапија дужа од две недеље у току последњих годину дана пре хоспитализације	Не	113 (100,0%)	19 (100,0%)	/
	Да, само један лек	0 (0%)	0 (0%)	
	Да, комбинација лекова	0 (0%)	0 (0%)	
Примена системских кортикостероида дужа од две недеље у току последњих 15 месеци пре хоспитализације	Не	113 (100,0%)	18 (94,7%)	^a p=0,014*
	Да, дневна доза мања од физиолошког нивоа	0 (0,0%)	1 (5,3%)	
	Да, дневна доза већа од физиолошког нивоа	0 (0%)	0 (0%)	
Имуносупресиви и цитостатици дужа од месец дана у последњих годину дана пре хоспитализације	Не	113 (100,0%)	19 (100,0%)	/
	Да имуносупресиви	0 (0%)	0 (0%)	
	Да, цитостатици	0 (0%)	0 (0%)	
Имуностимулатори/ имуномодулатори	Не	113 (100,0%)	19 (100,0%)	/
	Да	/	/	
Узимање антибиотика последњих месец дана пре хоспитализације најмање 7 дана	Не	101 (89,4%)	18 (94,7%)	^a p=0,468
	Да	12 (10,6%)	1 (5,3%)	

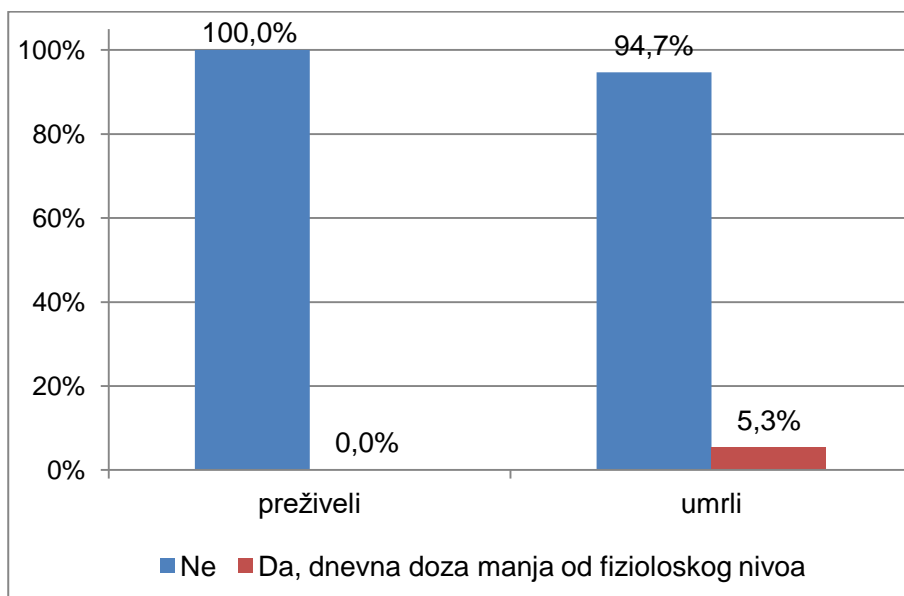
*статистички значајна разлика; ^aχ²-test;

У посматраној групи оболелих није било испитаника са: имуносупресивном терапијом дужом од две недеље у току последњих годину дана пре хоспитализације, на терапији имуносупресивима и цитостатицима дужа од месец дана у последњих годину дана пре хоспитализације и имуностимулаторима/ имуномодулаторима: табела 4. Посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом, није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са другим хроничним запаљенским и/ или

аутоимуним болестима: табела 4. Између испитаника са смртним исходом акутног панкреатитиса и преживелих, уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са применом системских кортикостероида дуже од две недеље у току последњих 15 месеци пре хоспитализације: табела 4. У групи пацијената са смртним исходом био је испитаник који је примао ову терапију у дневној дози мањој од физиолошког нивоа, док у групи преживелих нико није примао ову врсту терапије: графикон 9.

Графикон 9.

Примена системских кортикостероида дуже од две недеље у току последњих 15 месеци пре хоспитализације и морталитет



Није уочена статистички значајна разлика у заступљености испитаника који су били на терапији антибиотицима последњих месец дана пре хоспитализације најмање 7 дана, између преживелих и оболелих са смртним исходом од акутног панкреатитиса: табела 4.

Табела 5. Болничко лечење и инвазивна дијагностика

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n(%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Болничко лечење током последња 3 месеца дуже од 2 дана	Не	108 (95,6%)	19 (100,0%)	$p=0,350$
	Да	5 (95,6%)	0 (0,0%)	
Инвазивна дијагностика/лечење (операција, EGDS, колоноскопија, бронхоскопија, цистоскопија, биопсија)	Не	112 (99,1%)	18 (94,7%)	$p=0,148$
	Да	1 (0,9%)	1 (5,3%)	

*статистички значајна разлика: χ^2 -test

Између умрлих и преживелих пацијената, оболелих од акутног панкреатитиса, није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са и без болничког лечења током последња 3 месеца дуже од 2 дана и са и без инвазивне дијагностике/ лечења (операције, EGDS, колоноскопије, бронхоскопије, цистоскопије, биопсије): табела 5.

Вредности хемодинамских параметара, клиничка слика и лабораторијске анализе на пријему

Табела 6. Хемодинамски параметри, посматрани скорови и телесна температура

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)	Смртни исход		Значајност
	Не	Да	
Средњи артеријски притисак на пријему	100,96 \pm 17,98 (100; 0-143)	97,90 \pm 19,38 (103; 54-138)	^a p=0,709
Срчана фреквенца на пријему	88,62 \pm 15,05 (90; 60-125)	99,18 \pm 26,44 (95; 60-145)	^a p=0,070
Респираторна фреквенца на пријему	17,45 \pm 4,49 (18; 0-25)	19,30 \pm 6,02 (19; 13-35)	^a p=0,677
Сатурација на пријему	96,08 \pm 2,52 (97; 90-100)	95,31 \pm 3,11 (96; 89-99)	^a p=0,420
Телесна температура на пријему	40,60 \pm 33,57 (37; 35-366)	59,89 \pm 87,17 (37; 36-375)	^a p=0,228
Глазгов кома скор на пријему	14,89 \pm 0,61 (15; 11-15)	/	^a p=0,431
Диуреза у прва 24h на пријему	1822,67 \pm 765,65 (1700; 300-3900)	1797,06 \pm 949,75 (2000; 300-3600)	^b p=0,904

*статистички значајна разлика; ^aMann Whitney test; ^bt-test

Није уочена статистички значајна разлика у хемодинамским параметрима на пријему (МАР, срчана фреквенца), респираторној функцији (респираторна фреквенца и сатурација на пријему), телесној температури, Глазгов кома скору и диурези у прва 24 часа: табела 6.

Табела 7. Гасне анализе

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)	Смртни исход		Значајност
	Не	Да	
pH артеријске крви на пријему	7,36 \pm 0,75 (7; 0-8)	7,42 \pm 0,09 (7; 7-7)	^b p=0,510
Бикарбонати из гасних анализа на пријему mmol/l	25,28 \pm 3,70 (25; 18-34)	33,77 \pm 46,73 (23; 14-220)	^b p=0,105
Базни ексцес из гасних анализа на пријему у mmol/l	2,26 \pm 6,31 (2; -7-50)	-0,24 \pm 7,40 (2; -18-12)	^b p=0,507
Парцијални притисак кисеоника на пријему у kPa	9,68 \pm 3,48 (9; 3-22)	10,76 \pm 4,01 (10; 6-22)	^b p=0,464

Парцијални притисак CO ₂ на пријему у kPa	5,01±1,91 (5; 0-21)	4,72±0,97 (5; 3-7)	^b p=0,344
--	------------------------	-----------------------	----------------------

*статистички значајна разлика; ^bMann Whitney test

Није уочена статистички значајна разлика у вредностима напред наведених посматраних параметара из гасних анализа на пријему између испитаника оболелих од акутног панкреатитиса са смртним исходом и преживелих: табела 7. Статистички значајна разлика између испитаника оболелих са акутним панкреатитисом, са смртним исходом и преживелих није уочена ни у једном од посматраних параметара крвне слике и параметара запаљења на пријему: седиментацији, CRP-у, броју леукоцита, леукоцитарној формули, броју еритроцита, концентрацији хемоглобина, вредностима хематокрита, броју тромбоцита, вредностима фибриногена и хемоглобина: табела 8.

Табела 8. Крвна слика и параметри запаљења на пријему

Посматрани параметри (X±SD (Med, min-max))/n (%)	Смртни исход		Значајност
	Не	Да	
Седиментација на пријему	38,07±24,30 (36; 8-83)	33,00±27,61 (23; 11-80)	^a p=0,700
CRP на пријему	141,05±109,12 (125; 5-488)	195,14±139,78 (221; 1-461)	^b p=0,101
Број леукоцита на пријему *10 ⁹ /l	15,10±8,40 (14; 4-90)	14,61±4,02 (15; 8-23)	^b p=0,974
Процент неутрофила у Le формули	89,54±95,30 (83; 0-860)	82,89±9,95 (88; 63-89)	^b p=0,592
Процент лимфоцита у Le формули	11,13±8,31 (9; 1-46)	9,94±6,94 (8; 4-25)	^b p=0,570
Процент моноцита у Le формули	5,77±2,95 (6; 1-13)	5,95±2,66 (6; 2-10)	^a p=0,867
Број еритроцита на пријему *10 ¹² /l	4,61±0,68 (5; 2-6)	4,67±1,05 (4; 3-8)	^a p=0,751
Концентрација хемоглобина на пријему у g/l	141,33±17,93 (142; 100-189)	130,90±35,54 (136; 14-169)	^b p=0,385
Хематокрит на пријему	42,28±7,53 (43; 17-92)	40,68±6,96 (41; 26-51)	^b p=0,525
Број тромбоцита на пријему *10 ⁹ /l	214,83±78,24 (203; 17-644)	197,03±53,06 (186; 129-344)	^b p=0,263
Фибриноген на пријему у g/l	4,24±1,60 (4; 2-9)	4,59±1,67 (5; 1-8)	^b p=0,238
Прокалцитонин на пријему у ng/ml	1,07±2,63 (0; 0-18)	17,05±37,18 (1; 0-118)	^b p=0,090

*статистички значајна разлика; ^at-test, ^bMann Whitney test

Табела 9. Лабораторијске анализе

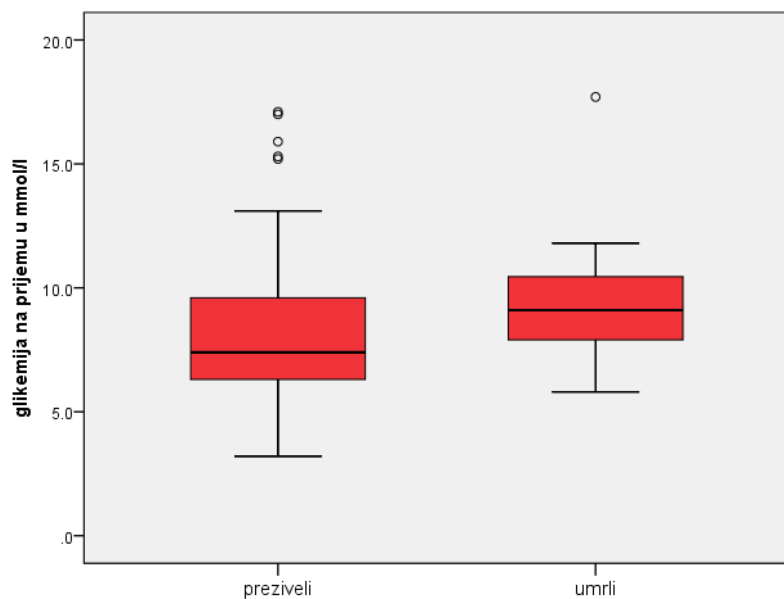
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)	Смртни исход		Значајност
	Не	Да	
Гликемија на пријему у mmol/l	8,36 \pm 3,66 (7; 3-34)	9,34 \pm 2,72 (9; 6-18)	^a p=0,043*
Уреа у серуму на пријему у mmol/l	6,74 \pm 7,09 (5; 0-70)	17,97 \pm 21,59 (10; 6-91)	^a p=0,000*
Креатинин у серуму на пријему у μ mol/l	91,95 \pm 49,85 (83; 33-523)	212,55 \pm 344,51 (116; 73-1607)	^a p=0,000*
Амилаза у серуму на пријему у U/l	1496,96 \pm 1619,23 (957; 0-8998)	1981,47 \pm 2575,22 (1401; 82-10990)	^a p=0,385
Липаза у серуму на пријему у U/l	1500,44 \pm 1639,64 (990; 24-8183)	1272,08 \pm 1111,28 (685; 148-3030)	^a p=0,696
АЛТ у серуму на пријему у U/l	164,76 \pm 203,14 (90; 10-993)	94,71 \pm 106,91 (53; 14-372)	^a p=0,206
АСТ у серуму на пријему у U/l	116,13 \pm 133,91 (64; 10-730)	78,60 \pm 100,71 (59; 0-403)	^a p=0,193
Билирубин укупни у μ mol/l	39,67 \pm 47,78 (29; 10-454)	37,70 \pm 33,84 (24; 4-131)	^a p=0,525
Билирубин директни у μ mol/l	17,12 \pm 31,95 (7; 1-282)	14,94 \pm 17,41 (7; 3-63)	^a p=0,762
Лактат дехидрогеназа на пријему у U/l	582,39 \pm 283,46 (498; 167-1804)	814,46 \pm 535,30 (670; 140-2193)	^a p=0,119
Алкална фосфатаза на пријему у U/l	111,12 \pm 85,24 (77; 26-520)	62,00 \pm 25,69 (61; 23-101)	^a p=0,039*
Гама GT на пријему у U/l	224,55 \pm 290,80 (132; 8-2017)	110,47 \pm 114,33 (70; 0-438)	^a p=0,069
Холестерол на пријему у U/l	4,88 \pm 1,70 (5; 1-11)	12,96 \pm 34,88 (4; 2-139)	^a p=0,097
Триглицериди на пријему у mmol/l	1,72 \pm 2,12 (1; 0-12)	21,04 \pm 74,70 (1; 1-291)	^a p=0,149
LDL холестерол на пријему у mmol/l	2,97 \pm 1,11 (3; 1-7)	2,29 \pm 0,68 (2; 1-4)	^b p=0,030*
HDL холестерол на пријему у mmol/l	1,12 \pm 0,40 (1; 0-2)	3,07 \pm 8,56 (1; 0-34)	^a p=0,061
Протеини на пријему у g/l	63,75 \pm 6,62 (62; 47-81)	59,40 \pm 6,61 (58; 50-70)	^b p=0,019*
Албумини на пријему у g/l	34,92 \pm 6,27 (35; 18-52)	30,13 \pm 5,68 (29; 21-41)	^b p=0,003*
Глобулини на пријему у g/l	29,05 \pm 5,27 (29; 18-43)	32,48 \pm 16,86 (27; 23-91)	^a p=0,590
Натријум на пријему у mmol/l	137,48 \pm 3,53 (137; 128-149)	138,22 \pm 3,44 (138; 127-143)	^a p=0,150
Калијум на пријему у mmol/l	3,85 \pm 0,43 (4; 3-5)	4,32 \pm 0,83 (4; 3-6)	^a p=0,038*
Калцијум на пријему у mmol/l	1,94 \pm 0,42 (2; 1-3)	1,72 \pm 0,52 (2; 1-2)	^a p=0,066
Хлориди на пријему у mmol/l	102,91 \pm 4,15 (103; 90-111)	105,80 \pm 5,76 (107; 96-110)	^b p=0,153

*статистички значајна разлика; ^aMann Whitney test; ^bt-test

Уочена је статистички значајна разлика у вредностима гликемије на пријему између испитаника оболелих од акутног панкреатитиса, са смртним исходом и преживелих испитаника: табела 9. Испитаници са смртним исходом имали су статистички значајно веће вредности гликемије на пријему: графикон 10.

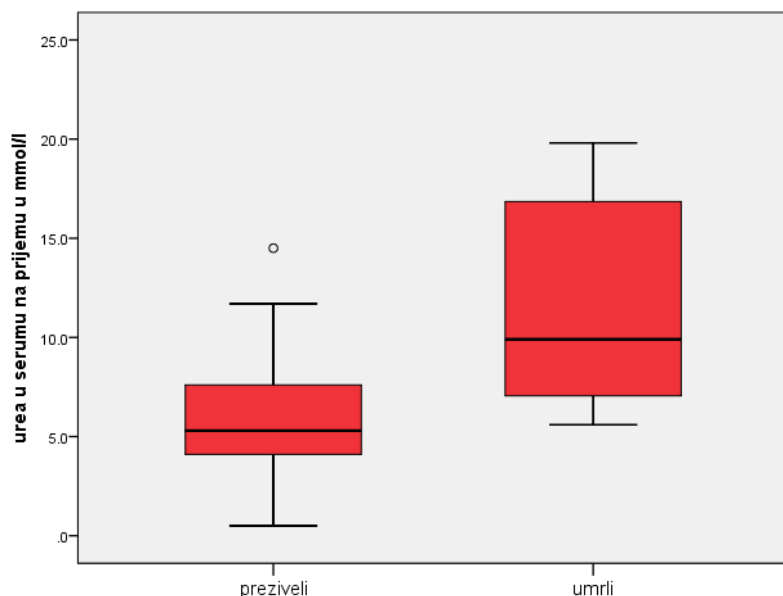
Графикон 10.

Гликемија на пријему и морталитет



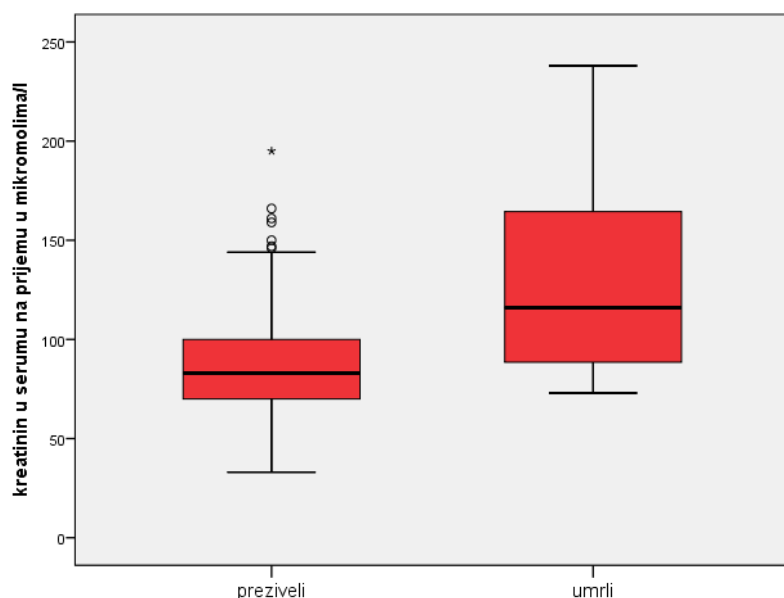
Статистички значајна разлика уочена је и у вредностима урее на пријему посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом: табела 9.

Графикон 11.
Уреа на пријему и морталитет

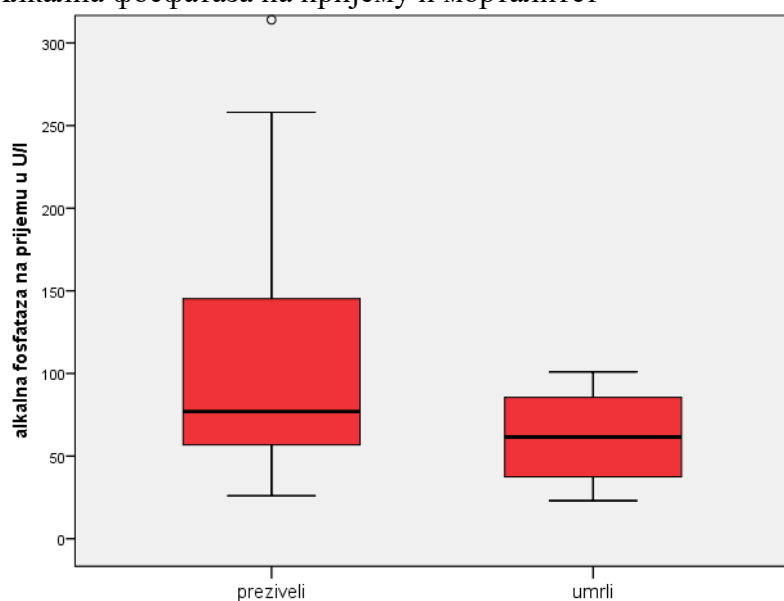


Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су у групи испитаника са каснијим смртним исходом: графикон 11. Вредности урее у групи умрлих пацијената око три пута су биле веће него код преживелих испитаника. У посматраној групи оболелих са акутним панкреатитисом, између преживелих и испитаника са смртним исходом, статистички значајна разлика уочена је и у вредностима креатинина на пријему: табела 9. И код овог параметра вредности у групи умрлих пацијената биле су статистички значајно веће: графикон 12. У групи умрлих пацијена вредности креатинина на пријему биле су двоструко веће него у групи оболелих са добрим исходом. Код оболеих са акутним панкреатитисом, између испитаника са смртним исходом и преживелих, није уочена статистички значајна разлика у вредностима: амилазе у серуму на пријему, липаза у серуму, ALT и AST у серуму, укупном и директном билирубину и лактат дехидрогенази: табела 9. У посматраној групи оболелих од акутног панкреатитиса, између преживелих и испитаника са смртним исходом, уочена је статистички значајна разлика у вредностима алкалне фосфатазе на пријему: табела 9. Статистички значајно мање вредности овог параметра измерене су у групи умрлих пацијената: графикон 13.

Графикон 12.
Креатинин на пријему и морталитет

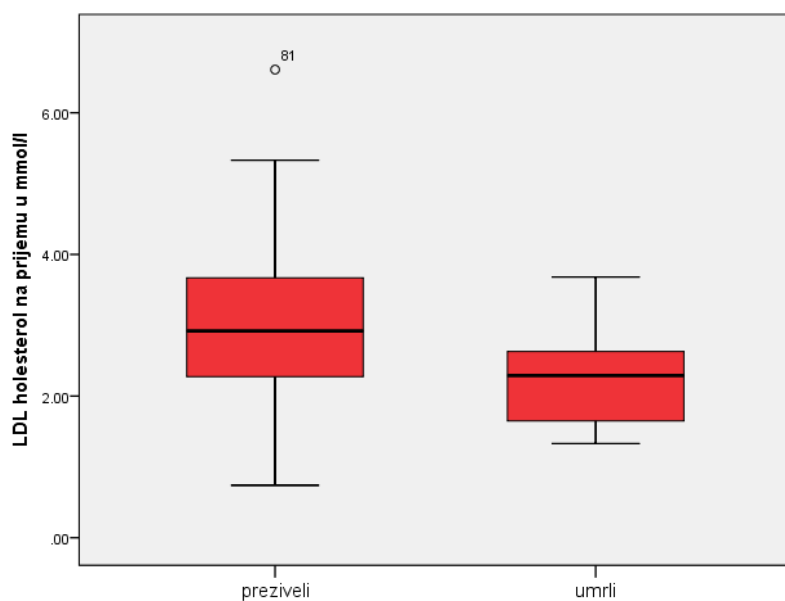


Графикон 13.
Алкална фосфатаза на пријему и морталитет



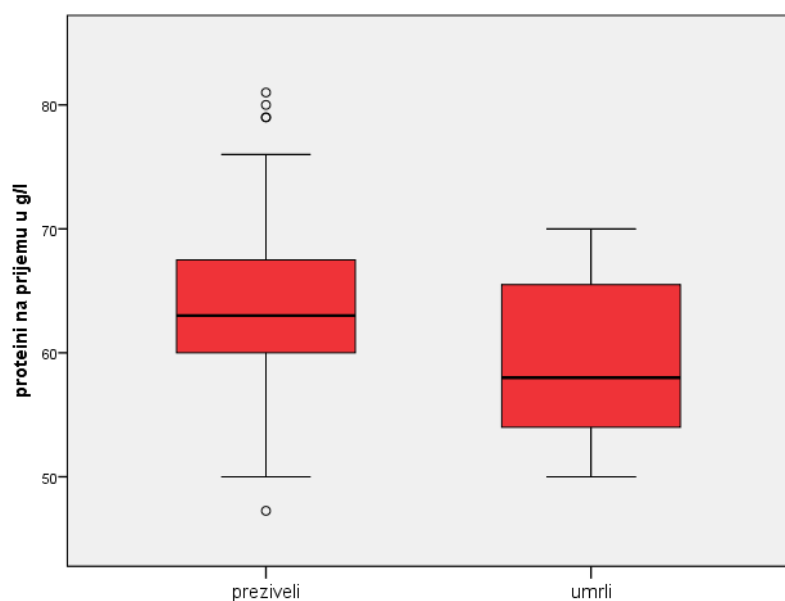
Није уочена статистички значајна разлика у вредностима гама GT, холестерола и триглицерида у групи оболелих са акутним панкреатитисом, посматрано у односу на исход болести: табела 9. Између преживелих и умрлих пацијената са акутним панкреатитисом, уочена је статистички значајна разлика у вредностима LDL холестерола: табела 9. Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су код преживелих испитаника: графикон 14.

Графикон 14.
LDL холестерол на пријему и морталитет



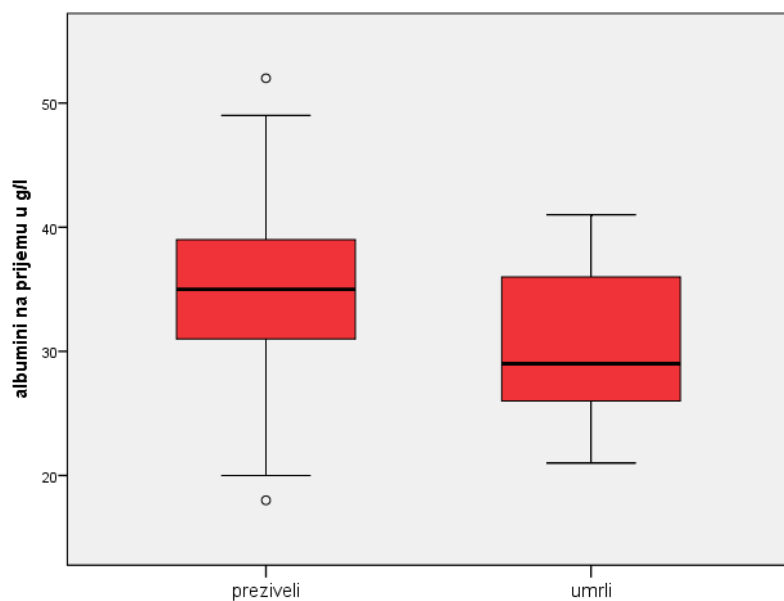
Није уочена статистички значајна разлика у вредностима HDL- а, између испитаника са смртним исходом акутног панкреатитиса и преживелих: табела 9. Посматрано у односу на морталитет, уочена је статистички значајна разлика у вредностима протеина на пријему код оболелих са акутним панкреатитисом: табела 9. Анализом добијене разлике, уочавамо статистички значајно веће вредности овог параметра у групи преживелих пацијената: графикон 15.

Графикон 15.
Протеини на пријему и морталитет

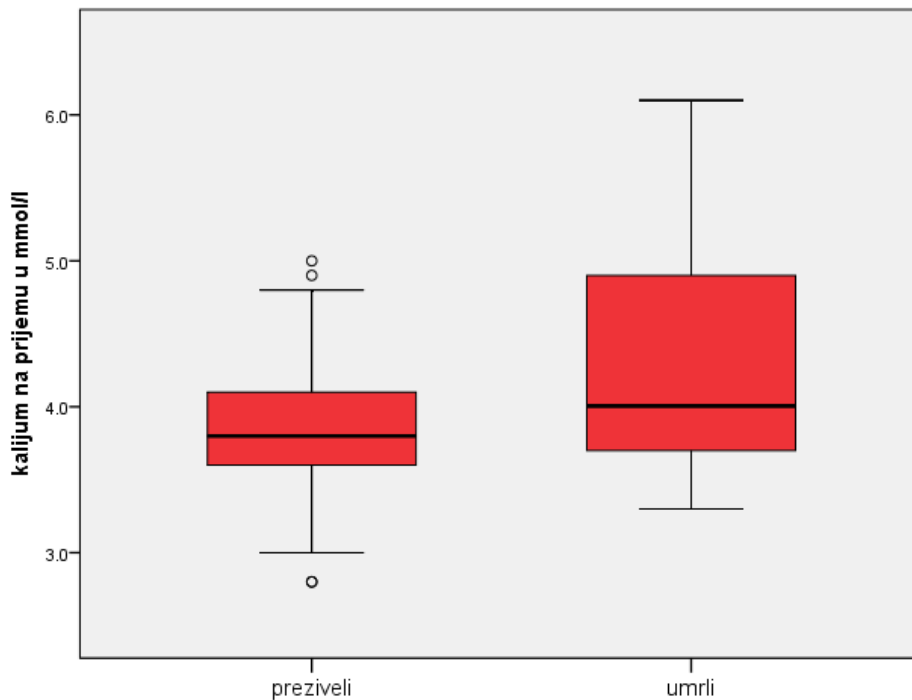


Није уочена статистички значајна разлика у вредностима глобулина и натријума између оболелих са акутним панкреатитисом и различитим исходом болести - преживелих и умрлих: табела 9. Вредности калцијума и хлорида нису се статистички значајно разликовале, посматрано у односу на исход (преживели и умрли) оболелих са акутним панкреатитисом: табела 9. Између умрлих и преживелих пацијената оболелих од акутног панкреатитиса, уочена је статистички значајна разлика у вредностима албумина на пријему: табела 9. И код овог параметра статистички значајно веће вредности измере су у групи преживелих: графикон 16. Између преживелих и умрлих пацијената оболелих од акутног панкреатитиса уочена је статистички значајна разлика у вредностима калијума: табела 9. Вредности калијума на пријему код пацијената са смртним исходом биле у статистички значајно веће: графикон 17.

Графикон 16.
Албумини на пријему и морталитет



Графикон 17.
Калијум на пријему и морталитет



Клиничка слика, посматрани скорови

Табела 10. Појава плеуралног излива, дужина коришћења CVK и вредности CVP

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Плеурални излив и/ или консолидација плућа на пријему	Не	67 (70,5%)	6 (35,3%)	^a p=0,005*
	Да	28 (29,%)	11 (64,7%)	
Врста венског катетера	Периферни (браунила)	78 (69,0%)	1 (5,3%)	^a p=0,000*
	Централни	35 (31,0%)	18 (94,7%)	
Дужина коришћења CVK у данима		16,85±21,82 (12; 1-123)	13,72±14,87 (8; 1-59)	^b p=0,402
Централни венски притисак на пријему у mmHg		8,03±5,11 (6; 3-16)	23,28±21,39 (15; 8-55)	^b p=0,078

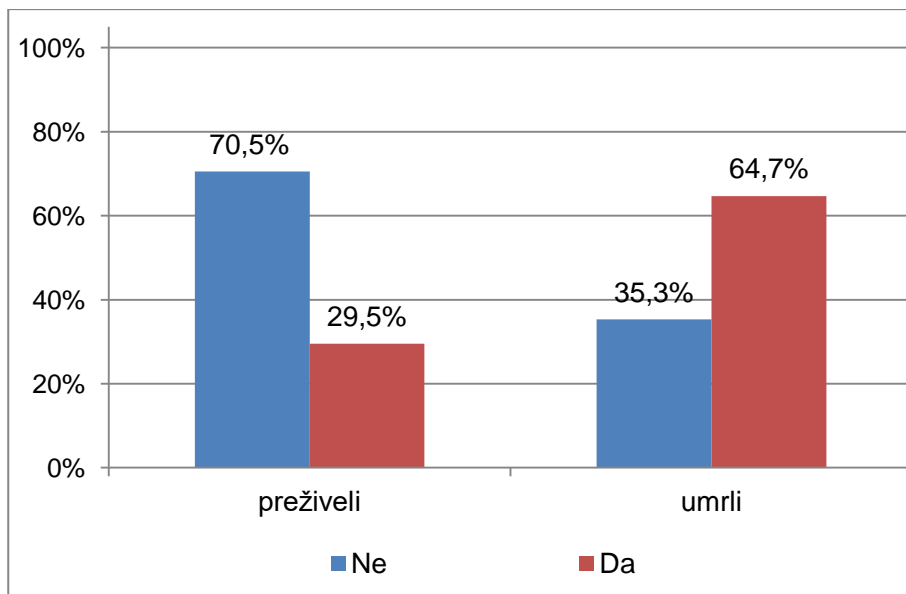
*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney U test

Између преживелих и умрлих пацијената са акутним панкреатитисом уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са плеуралним изливом: табела 10. Статистички значајно веће учесталост испитаника са плеуралним изливом запажена је код оболелих са смртним исходом: графикон 18. Статистички значајна разлика између испитаника, са смртним исходом акутног панкреатитиса и преживелих испитаника, уочена је

у учесталости испитаника са централним венским катетером (CVK): табела 10. Испитаници са смртним исходом имали су пласиран центарлни венски катетер у статистички значајно већем броју случајева: графикон 19.

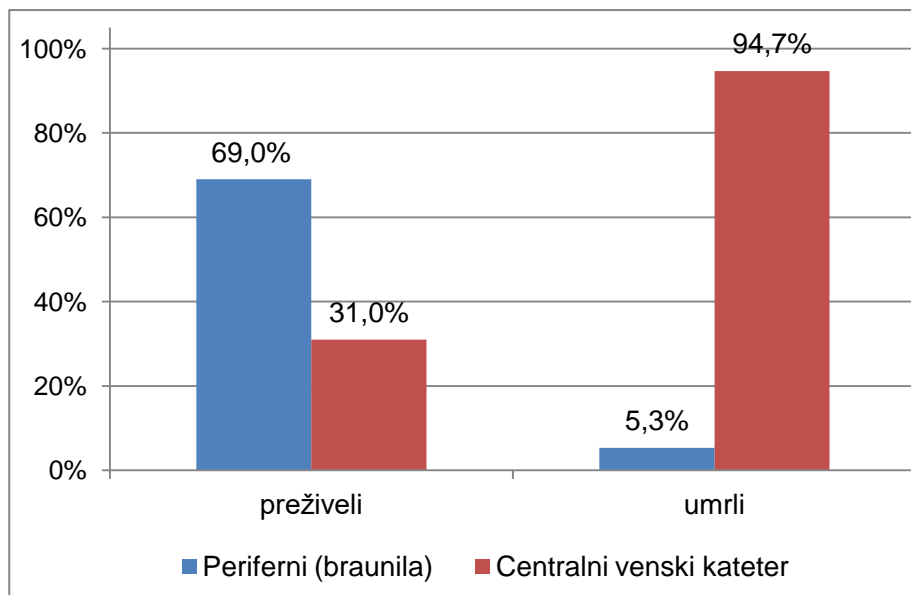
Графикон 18.

Плеурални излив и/или консолидација плућа на пријему и морталитет



Графикон 19.

Централни венски катетер и морталитет

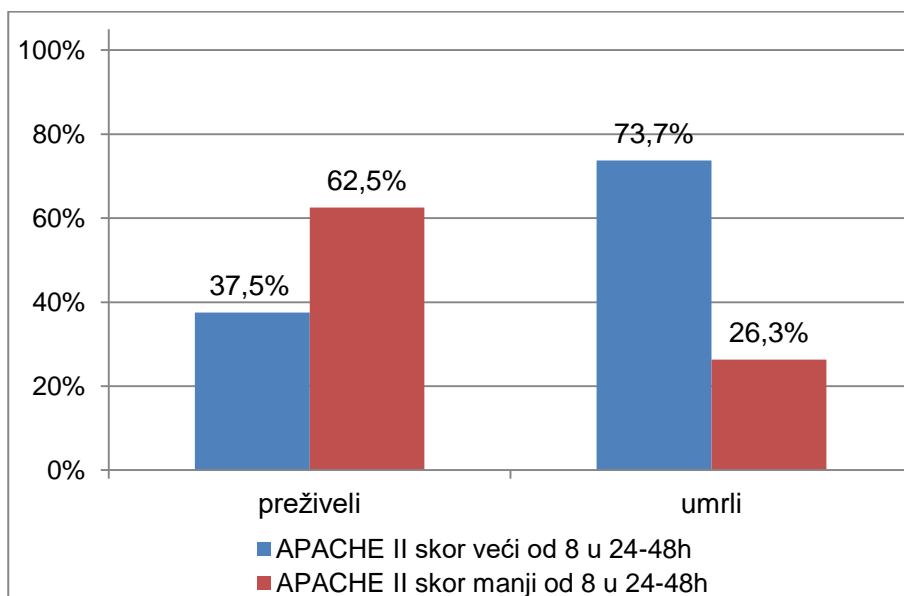


Није уочена статистички значајна разлика у дужини коришћења CVK у данима и вредностима централног венског притиска између испитаника са смртним исходом и преживелих од акутног панкреатитиса: табела 10.

Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са АРАСНЕ II скором већим од 8, у периоду 24-48h од пријема, посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом: табела 11. У групи са смртним исходом запажен је статистички значајно већи број испитаника са вредностима овог скорa већим од 8 у периоду од 24^h- 48^h по пријему: графикон 20.

Графикон 20.

АРАСНЕ II скор већи од 8 у 24 - 48^h и морталитет



Табела 11. Посматрани скорови

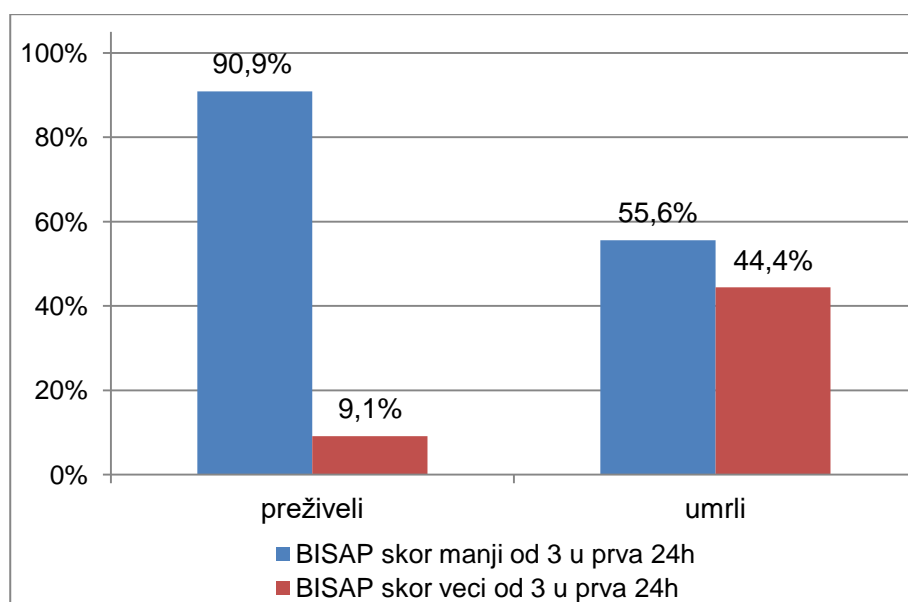
Посматрани параметри (X±SD (Med, min-max))/n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
АРАСНЕ II скор већи од 8 у 24-48h	Не	65 (62,5%)	5 (26,3%)	^a p=0,003*
	Да	39 (37,5%)	14 (73,7%)	
BISAP скор већи од 3 у прва 24h	Не	100 (90,9%)	10 (55,6%)	^a p=0,000*
	Да	10 (9,1%)	8 (44,4%)	
РАНСОН скор већи од 3 у 48h	Не	80 (74,1%)	7 (36,8%)	^a p=0,001*
	Да	28 (25,9%)	1 (63,2%)	
Модификовани GLASGOW скор већи од 3 у 48h	Не	65 (60,7%)	2 (11,8%)	^a p=0,000*
	Да	42 (39,3%)	15 (88,2%)	
Balthasar CT скор ≥ од 3 3.-10. дана	Не	57 (54,8%)	5 (27,8%)	^a p=0,034*
	Да	47 (45,2%)	13 (72,2%)	
SOFA скор у 72h по пријему		8,10±2,13 (8; 3-15)	9,00±2,57 (9; 4-15)	^b p=0,057
Модификовани MOD скор у 72h по пријему		34,92±6,27 (35; 18-52)	34,92±6,27 (35; 18-52)	^b p=0,108

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney test

Између испитаника са различитим исходом лечења акутног панкреатитиса: преживелих и са смртним исходом, уочена је статистички значајна разлика у заступљености пацијената са BISAP скором већим од 3 у прва 24 сата: табела 11. Испитаници са вредностима овог скорa већим од претходно наведених вредности били су статистички значајно више заступљени у групи испитаника са смртним исходом: графикон 21.

Графикон 21.

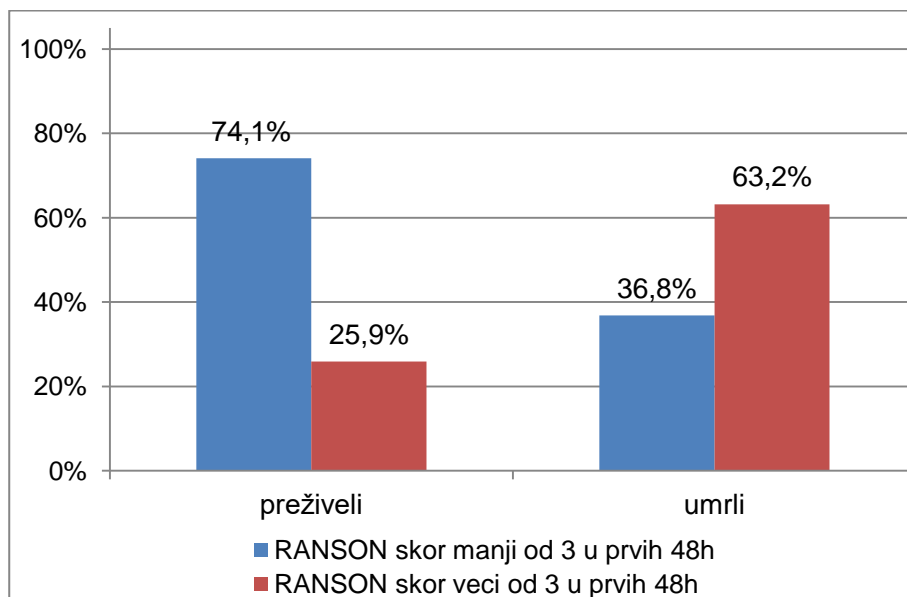
BISAP скор већи од 3 у прва 24 сата и морталитет



Посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом, уочена је статистички значајна разлика у вредностима RANSON скорa већим од 3 унутар првих 48 сати од пријема: табела 11.

Графикон 22.

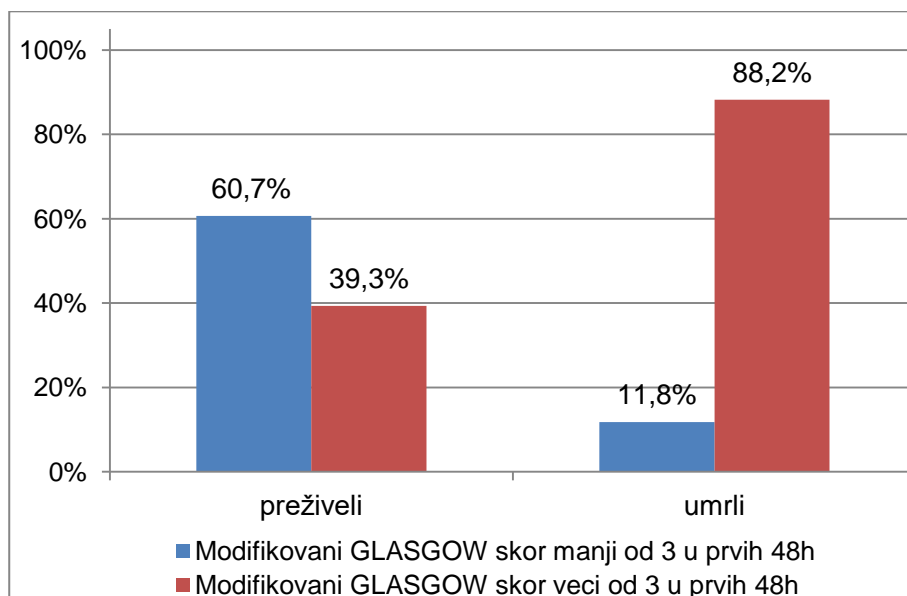
RANSON скор већи од 3 у првих 48 сати и морталитет



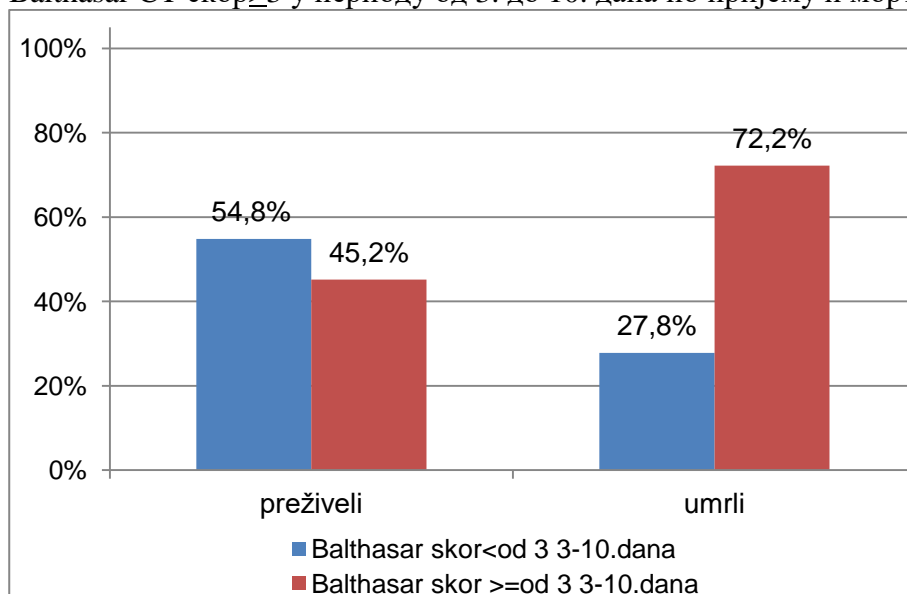
Статистички значајно веће вредности RANSON скорa током првих 48 сати по пријему забележене су у групи са смртним исходом: графикон 22. Између посматраних група испитаника оболелих од акутног панкреатитиса, преживелих и са смртним исходом, уочена је статистички значајна разлика у вредностима модификованог GLASGOW скорa већег од 3 у првих 48 сати: табела 11. И код овог скорa запажа се већа учесталост оболелих са смртним исходом у групи пацијената са вредностима овог скорa већим од 3 у периоду од 48 сати по пријему: графикон 23

Графикон 23.

Модификовани GLASGOW скор већи од 3 у првих 48 сати и морталитет



Графикон 24.

Balthasar CT скор ≥ 3 у периоду од 3. до 10. дана по пријему и морталитет

У групи оболелих са акутним панкреатитисом, уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника са Balthasar CT скором већим и једнаким 3 у периоду од 3. до 10. дана од пријема, посматрано у односу на морталитет, табела 11. Испитаници са већим вредностима овог скорa били су значајно више заступљени у групи са смртним исходом, графикон 24.

Примењена терапија: лекови, надокнада течности, нутриција, хирушко лечење и друге инвазивне процедуре

Табела 12. Профилачичка примена антибиотика

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Профилачичка примена антибиотика	Не	47 (41,6%)	8 (42,1%)	^a p=0,967
	Да	66 (58,4%)	11 (57,9%)	
Дужина антибиотске профилаксе		0,66 \pm 0,63 (1; 0-2)	0,63 \pm 0,60 (1; 0-2)	^b p=0,390
Врста профилачички примењеног антибиотика	Без профилаксе	47 (41,6%)	8 (42,1%)	^a p=0,939
	Карбапеними	20 (17,7%)	3 (15,8%)	
	пеницилини/цефалоспорин +/- метронидазол	43 (38,1%)	7 (36,8%)	
	флуорохинолони +/- метронидазол	3 (2,7%)	1 (5,3%)	
Дневна доза профилачички примењеног антибиотика	без профилаксе	48 (42,5%)	8 (42,1%)	^a p=0,859
	мање или једнако од дефинисане дневне дозе	55 (48,7%)	10 (5,3%)	
	Већа од ДДД	10 (8,8%)	1 (14,4%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney test

Није уочена статистички значајна разлика у профилактској примени антибиотика, дужини антибиотске профилаксе, врсти профилактски примењеног антибиотика и дневне дозе профилактски примењеног антибиотика, међу испитаницима са смртним исходом и међу преживелима у посматраној групи оболелих са акутним панкреатитисом: табела 12. Међу испитаницима са смртним исходом због акутног панкреатитиса и преживелих није уочена статистички значајна разлика у примени NSAИЛ- а, врсти профилактски примењеног NSAИЛ- а, дужине примене NSAИЛ- а и дневној дози NSAИЛ- а: табела 13.

Табела 13. Примена NSAИЛ- а

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Примена NSAИЛ-а	Не	22 (19,5%)	7 (36,8%)	^a p=0,091
	Да	91 (80,5%)	12 (63,2%)	
Врста профилактски примењеног NSAИЛ- а	Није дат	24 (21,2%)	7 (36,8%)	^a p=0,538
	Диклофенак	30 (26,5%)	5 (26,3%)	
	Кеторолак	33 (29,2%)	3 (15,8%)	
	Остали (бупрофен, напроксен, мелоксикам, нимесулид и др.)	9 (8,0%)	2 (10,5%)	
	Диклофенак и кеторолак	17 (15,0%)	2 (10,5%)	
Дужина примене NSAИЛ-а у данима		7,73±9,38 (5; 0-58)	7,26±11,34 (2; 0-45)	^b p=0,305
Дневна доза NSAИЛ-а	Без примене	25 (22,1%)	7 (36,8%)	^a p=0,264
	Мање или једнако од дефинисане дневне дозе	82 (72,6%)	12 (63,2%)	
	Већа од дефинисане дневне дозе	6 (5,3%)	0 (0,0%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney test

Статистички значајна разлика уочена је у примени инфузионих раствора код оболелих са акутним панкреатитисом, посматрано у односу на морталитет: табела 14. У групи са смртним исходом запажамо статистички значајно већу употребу кристалоида у комбинацији са HES-ом и у комбинацији са препаратима желатина, док је у групи преживелих испитаника била чешћа употреба кристалоида: графикон 25. Међу испитаницима са смртним исходом због акутног панкреатитиса и међу преживелима није уочена статистички значајна разлика у дневној надокнади течности првих седам дана и у врсти примењених кристалоидних раствора: табела 14.

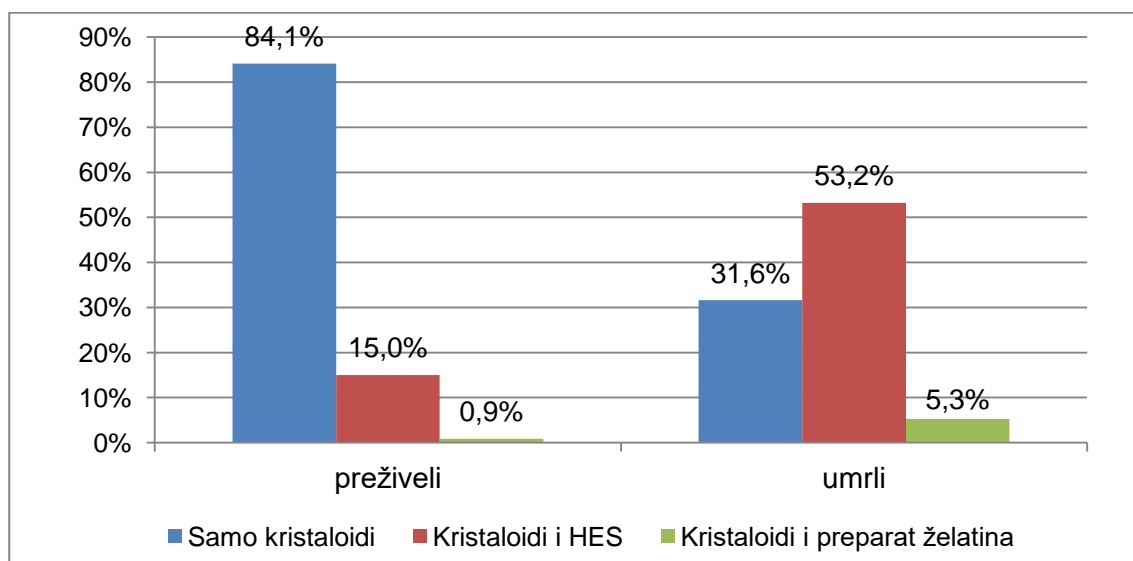
Табела 14. Надокнада течности

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Примена инфузионих раствора	Само кристалоиди	95 (84,1%)	6 (31,6%)	^a p=0,000
	Кристалоиди и HES	17 (15,0%)	12 (63,2%)	
	Кристалоиди и препарат желатина	1 (0,9%)	1 (5,3%)	
Дневна надокнада течности у првих 7 дана	Више од 4 литра	6 (5,3%)	4 (21,1%)	^a p=0,052
	2 до 4 литра	96 (85,0%)	14 (73,7%)	
	до 2 литра	11 (9,7%)	1 (9,1%)	
Врста примењених кристалоидних раствора	Комбинација простих (NaCl или глукоза) и сложених раствора	109 (96,5%)	19 (100,0%)	^a p=0,707
	Само сложени раствори (Рингер/Хартман)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Само NaCl и/или глукоза	3 (2,7%)	0 (0,0%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Графикон 25.

Примена инфузионих раствора и морталитет



Статистички значајна разлика уочена је у исхрани пацијената оболелих од акутног панкреатитиса, преживелих и са смртним исходом: табела 15. У групи са смртним исходом, статистички значајно више су били заступљени испитаници са комплетном ентералном исхраном преко NGS, комбинованом ентералном и парентералном исхраном и тоталном парантералном исхраном: графикон 26. Статистички значајно више испитаника у групи преживелих са акутним панкреатитисом било је без потребе за нутритивном подршком, односно, код њих је унос хране започет од 3. до 7. дана. Такође, у групи преживелих

пацијента запажамо статистички значајно већи број испитаника код којих није примењивана нутритивна подршка, иако је била индикована: графикон 26. Међу оболелима од акутног панкреатитиса са смртним исходом и међу преживелима, није уочена статистички значајна разлика у трајању нутритивне подршке, дневној дози нутритивне подршке у калоријама и имунонутритивној формули: табела 15.

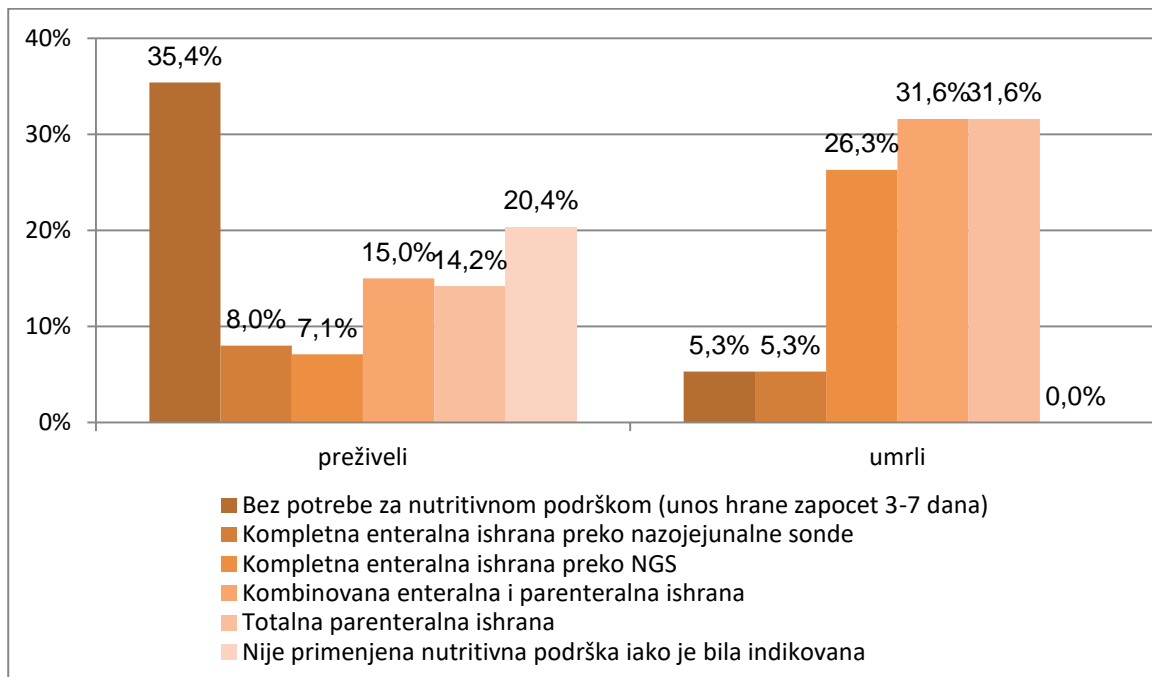
Табела 15. Нутриција

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Мед, мин-мах))/ n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Исхрана пацијента	Без потребе за нутритивном подршком (унос хране започет 3-7 дана)	40 (35,4%)	1 (5,3%)	^a $p=0,001^*$
	Комплетна ентерална исхрана преко назојејуналне сонде	9 (8,0%)	1 (5,3%)	
	Комплетна ентерална исхрана преко NGS	8 (7,1%)	5 (26,3%)	
	Комбинована ентерална и парентерална исхрана	17 (15,0%)	6 (31,6%)	
	Тотална парентерална исхрана	16 (14,2%)	6 (31,6%)	
	Није примењена нутритивна подршка, иако је била индикована	23 (20,4%)	0 (0,0%)	
Трајање нутритивне подршке		15,73 \pm 18,82 (12; 2-119)	18,73 \pm 14,75 (15; 2-58)	^b $p=0,263$
Дневна доза нутритивне подршке у калоријама		944,00 \pm 488,55 (1000; 500-1700)	1233,33 \pm 404,14 (1000; 1000-1700)	^b $p=0,337$
Имунонутритивне формуле	да	13 (15,3%)	0 (0,0%)	^a $p=0,206$
	не	72 (84,7%)	9 (100,0%)	

*статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney U test

Графикон 26.

Нутритивна подршка и морталитет



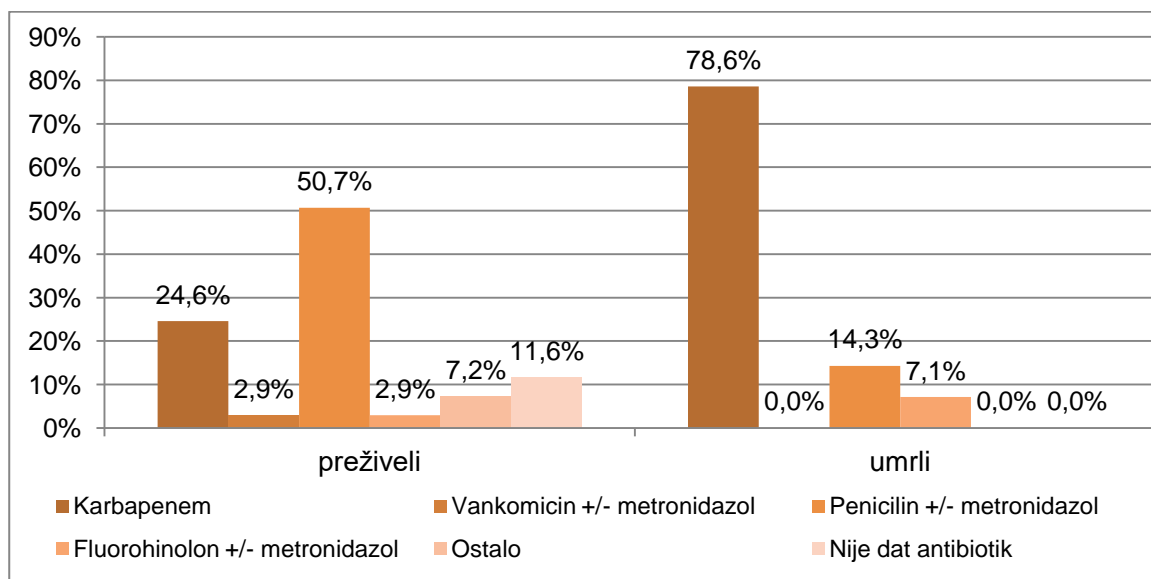
Табела 16. Врста и доза антибиотика и примена антимицотика

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Врста терапијски примењеног антибиотика	Карбапенем	17 (24,6%)	11 (78,6%)	^a p=0,004*
	Ванкомицин +/- метронидазол	2 (2,9%)	0 (0,0%)	
	Пеницилин +/- метронидазол	35 (50,7%)	2 (14,3%)	
	Флуорохинолон +/- метронидазол	2 (2,9%)	1 (7,1%)	
	Остало	5 (7,2%)	0 (0,0%)	
	Није дат антибиотик	8 (11,6%)	0 (0,0%)	
Доза антибиотика примењеног терапијски	Већа од дефинисане дневне дозе	10 (8,8%)	1 (5,3%)	^a p=0,388
	Мање или једнако од дефинисане дневне дозе	55 (48,7%)	10 (52,6%)	
Дужина примене антибиотика терапијски		14,36±15,76 (10; 1-106)	17,83±12,07 (16; 4-45)	^b p=0,181
Примена антимицотика	Да	19 (18,1%)	7 (36,8%)	^a p=0,065
	Не	86 (81,9%)	12 (63,2%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann Whitney U test

Графикон 27.

Врста терапијски примењеног антибиотика и морталитет



Статистички значајна разлика уочена је у врсти терапијски примењеног антибиотика испитаника са акутним панкреатитисом, преживелих и са смртним исходом: табела 16. Испитаници са смртним исходом статистички значајно чешће су били на терапији карбапенемима од испитаника са успешним исходом лечења. У групи преживелих, највећи број испитаника примао је комбинацију метронидазола и пеницилина. У групи са смртним исходом није било пацијената код којих није дат антибиотик, док је у групи преживелих пацијената без антибиотика било 11,6% испитаника: графикон 27. Доза антибиотика примењеног терапијски и дужина примене антибиотске терапије нису се статистички значајно разликовале у посматраној групи оболелих са акутним панкреатитисом посматрано у односу на морталитет: табела 16. Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника на терапији антимикотицима, у групи преживелих и умрлих оболелих од акутног панкреатитиса: табела 16.

Табела 17. Хирушко лечење

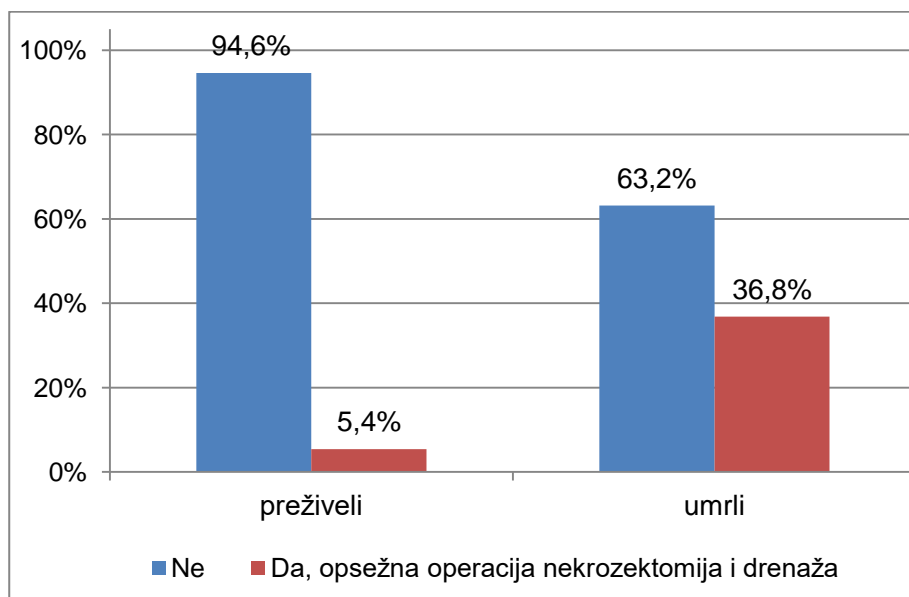
Посматрани параметри n (%)/(X±SD (Med, min-max))		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Хирушко лечење- операција	Не	106 (94,6%)	12 (63,2%)	^a p=0,000*
	Да, перкутана дренажа+/-минимална некроектомија	0 (0%)	0 (0%)	
	Да, опсежна операција некроектомија и дренажа	6 (5,4%)	7 (36,8%)	
Индикације за операцију	Доказана инфекција некрозе	0 (0,0%)	0 (0,0%)	^a p=0,157
	Вероватна инфекција некрозе	4 (66,7%)	6 (85,7%)	
	Сумња на инфекцију некрозе	2 (33,3%)	1 (14,3%)	
Време извођења операције	у прве две недеље	2 (33,3%)	2 (28,6%)	^a p=0,105
	после две недеље	4 (66,7%)	5 (71,4%)	
Време трајања операције у сатима		2,08±0,49 (2; 1-3)	1,93±0,79 (2; 0-3)	^c p=0,004*

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann WhitneyU test;

Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника без хирушког лечења и са опсежном операцијом некроектомије и дренаже, посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом: табела 17. У групи испитаника са смртним исходом статистички значајно више је било испитаника са горе наведеним хирушким лечењем: графикон 28. Није било испитаника код којих је рађена перкутана дренажа и/ или минимална некроектомија.

Графикон 28.

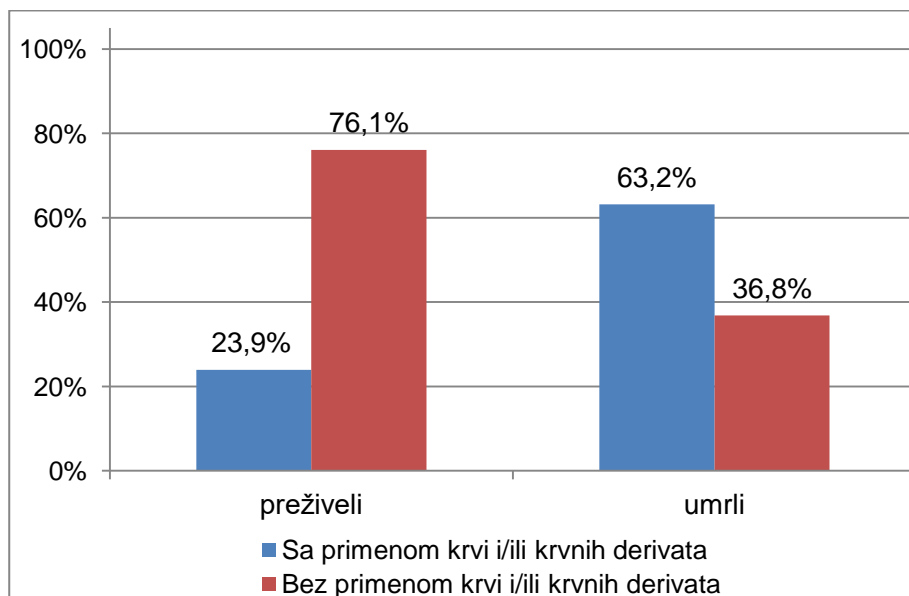
Хируршко лечење и морталитет



Уочена је статистички значајна разлика у заступљености испитаника који су примали крв и/или крвне деривате, у групи преживелих и испитаника са смртним исходом у посматраној групи оболелих од акутног панкреатитиса: табела 18. У групи са смртним исходом статистички значајно више је било испитаника који су примали крв и/ или крвне деривате, графикон 29.

Графикон 29.

Примена крви и/ или крвних деривата и морталитет



Табела 18. Примена крви и крвних деривата

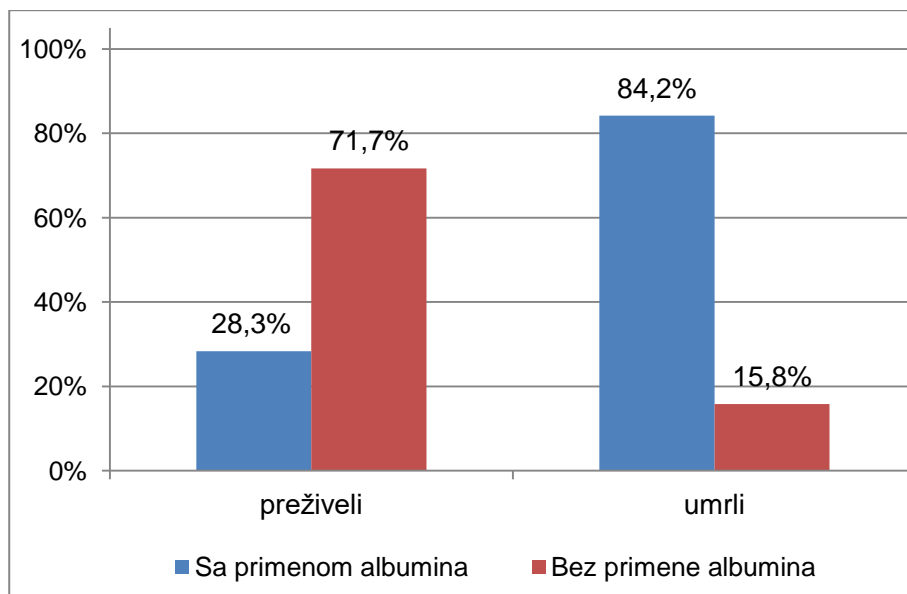
Посматрани параметри n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Примена крви и/или деривата крви	Да	27 (23,9%)	12 (63,2%)	^a p=0,001*
	Не	86 (76,1%)	7 (36,8%)	
Примена албумина	Да	32 (28,3%)	16 (84,2%)	^a p=0,000*
	Не	81 (71,7%)	3 (15,8%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Статистички значајна разлика уочена је и у заступљености испитаника на терапији албуминима, међу посматраним групама испитаника оболелих од акутног панкреатитиса: преживелих и са смртним исходом: табела 18. Испитаници са овом врстом терапије статистички значајно више су били заступљени у групи са смртним исходом, графикон 30.

Графикон 30.

Примена албумина и морталитет



Табела 19. Примена остале терапије

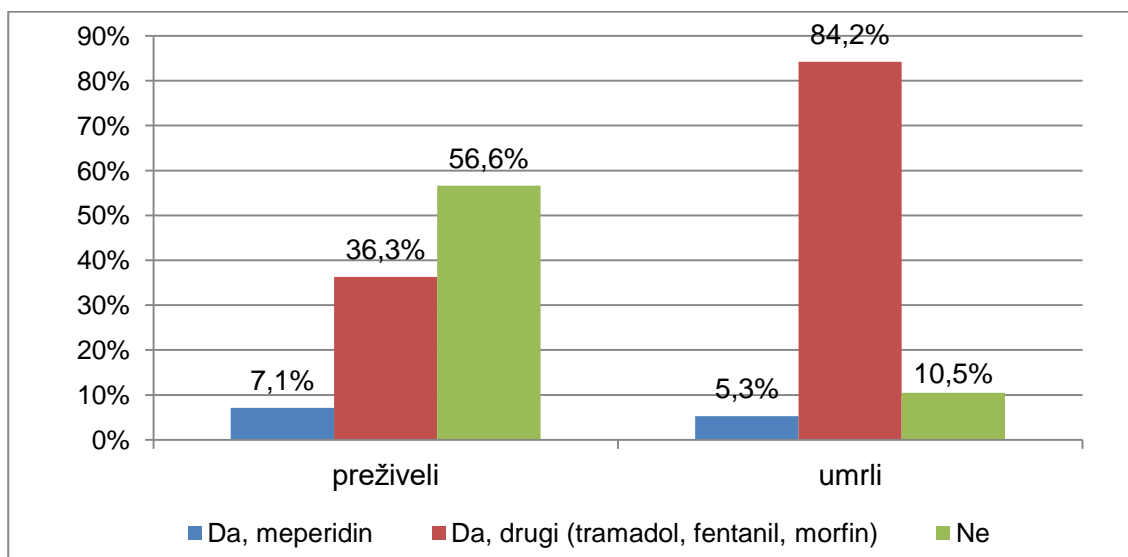
Посматрани параметри n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Примена опиоида	Да, меперидин	8 (7,1%)	1 (5,3%)	^a p=0,000*
	Да, други (трамадол, фентанил, морфин)	41 (36,3%)	16 (84,2%)	
	Не	64 (56,6%)	2 (10,5%)	
Примена лекова који инхибишу стварање HCL-а	Да, IPP	44 (38,9%)	9 (47,4%)	^a p=0,213
	Да, H2 блокатори	53 (46,9%)	10 (52,6%)	
	Не	16 (14,2%)	0 (0,0%)	
Примена соматостатина/октреотида	Не	112 (99,1%)	18 (94,7%)	^a p=0,148
	Да	1 (0,9%)	1 (5,3%)	
Примена панкреасних ензима	Да	19 (16,8%)	4 (21,1%)	^a p=0,652
	Не	94 (83,2%)	15 (78,9%)	
Примена калцијума	Да	30 (26,5%)	9 (47,4%)	^a p=0,066
	Не	83 (73,5%)	10 (52,6%)	
Примена хепарина	Не	77 (68,1%)	6 (31,6%)	^a p=0,006*
	Да, нискомолекуларни	35 (31,0%)	12 (63,2%)	
	да, стандардни	1 (0,9%)	1 (5,3%)	
Примена бикарбоната	Не	109 (96,5%)	8 (42,1%)	^a p=0,000*
	Да	4 (3,5%)	11 (57,9%)	
Примена инотропних лекова (допамин, добутамин)	Не	111 (98,2%)	9 (47,4%)	^a p=0,000*
	Да	2 (1,8%)	10 (52,6%)	
Примена дигоксина	Не	108 (95,6%)	14 (73,7%)	^a p=0,001*
	Да	5 (4,4%)	5 (26,3%)	
Примена фуросемида	Не	89 (78,8%)	5 (26,3%)	^a p=0,000*
	Да	24 (21,2%)	14 (73,7%)	
Примена инсулина	Да	55 (48,7%)	12 (63,2%)	^a p=0,243
	Не	58 (51,3%)	7 (36,8%)	
Примењена механичка вентилација	Не	108 (95,6%)	7 (36,8%)	^a p=0,000*
	Да, до 3 дана	2 (1,8%)	8 (42,1%)	
	Да, дуже од 3 дана	3 (2,7%)	4 (21,1%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Између групе испитаника са смртним исходом и групе преживелих оболелих од акутног панкреатитиса уочена је статистички значајна разлика у односу на примену опиоида: табела 19. Испитаници са смртним исходом статистички значајно чешће су примали опиоиде, најчешће: трамадол, фентанил и морфин: графикон 31.

Графикон 31.

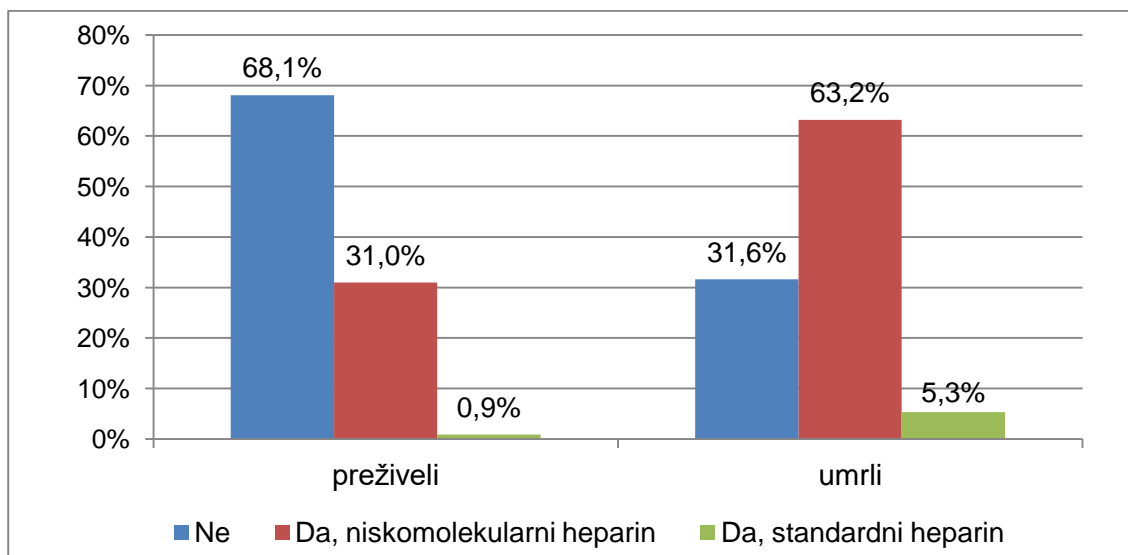
Примена опијатних аналгетика и морталитет



Статистички значајна разлика, посматрано у односу на морталитет оболелих од акутног панкреатитиса, уочена је и у учесталости испитаника на терапији хепарином: табела 19. Испитаници са смртним исходом статистички значајно чешће су били на терапији и нискомолекуларним и стандардним хепарином: графикон 32.

Графикон 32.

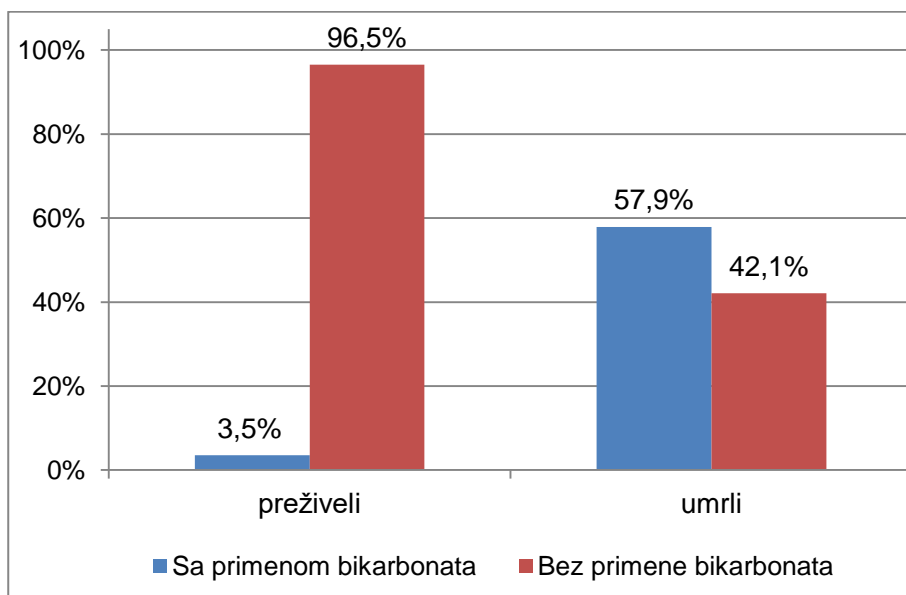
Примена хепарина и морталитет



Статистички значајна разлика између преживелих и оболелих са акутним панкреатитисом и смртним исходом уочена је и у заступљености испитаника који су добијали бикарбонате: табела 19. Испитаници са смртним исходом статистички значајно чешће су добијали бикарбонате: графикон 33.

Графикон 33.

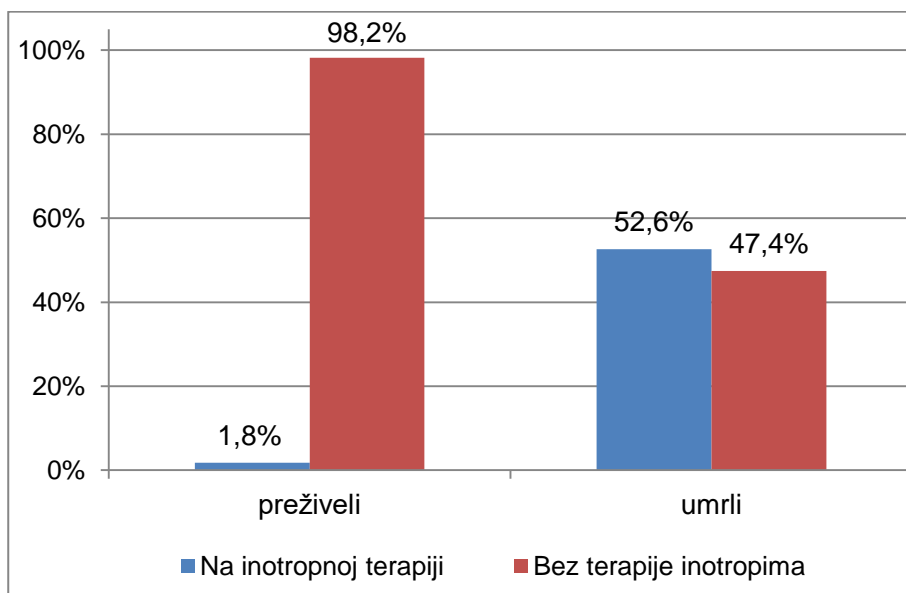
Примена бикарбоната и морталитет



Статистички значајна разлика, између горе наведених група уочена је у примени инотропних лекова (допамин и добутамин): табела 19. Испитаници са смртним исходом имали су, у статистички значајно већем броју, потребу за овом врстом потпоре: графикон 34.

Графикон 34.

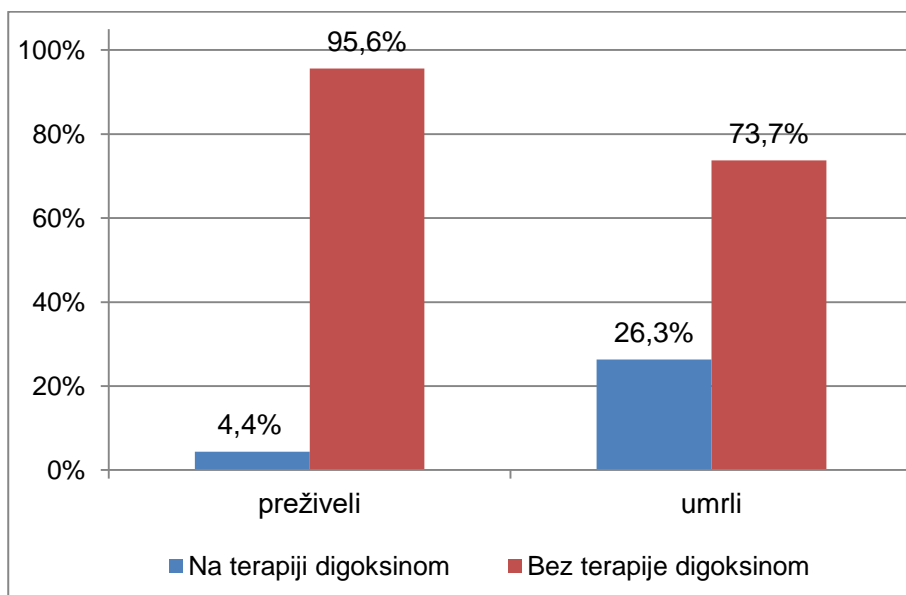
Примена инотропа и морталитет



Учесталост испитаника на терапији дигоксином статистички значајно се разликовала између групе испитаника са смртним исходом због акутног панкреатитиса и групе преживелих испитаника: табела 19. Испитаници на овој врсти терапије, статистички значајно више су били заступљени у групи са смртним исходом: графикон 35.

Графикон 35.

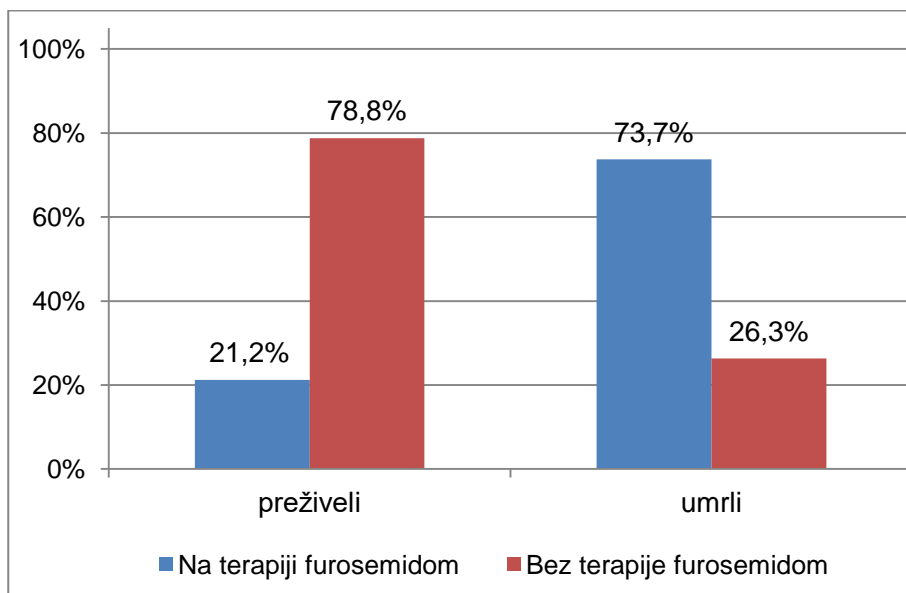
Примена дигоксина и морталитет



Статистички значајна разлика између анализираних група уочена је и у примени фуросемида: табела 19. И овај лек су статистички значајно више примали испитаници са смртним исходом због акутног панкреатитиса: графикон 36.

Графикон 36.

Примена фуросемида и морталитет

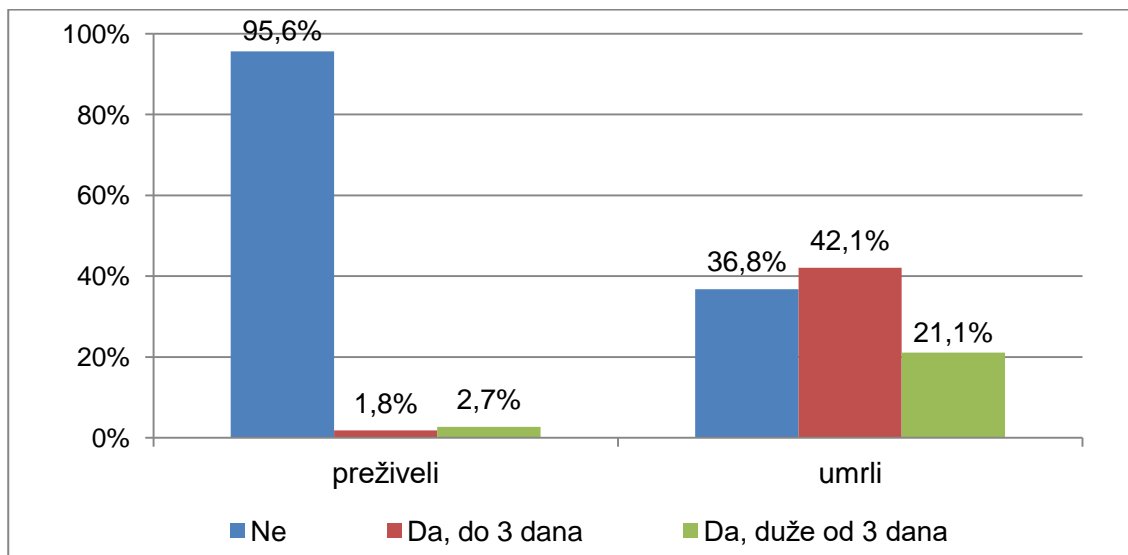


Учесталост испитаника на терапији инсулином није се статистички значајно разликова, посматрано у односу на морталитет оболелих са акутним панкреатитисом: табела 19. Статистички значајна разлика, између оболелих од акутног панкреатитиса са смртним

исходом и преживелих, уочена је у потреби за респираторном потпором, односно механичком вентилацијом: табела 19. Испитаници са смртним исходом имали су у већем броју потребу за респираторном потпором, као и дуже трајање механичке вентилације: графикон 37.

Графикон 37.

Механичка вентилација и морталитет



Статистички значајна разлика између група испитаника са смртним исходом и групе преживелих у посматраној групи оболелих од акутног панкреатитиса уочена је у броју испитаника код којих је утврђена нека од инвазивних терапијских процедура: дренажа, пункција, и сл: табела 20. Испитаници код којих је примењен неки облик инвазивне терапије статистички значајно чешће су били заступљени у групи са смртним исходом: графикон 38.

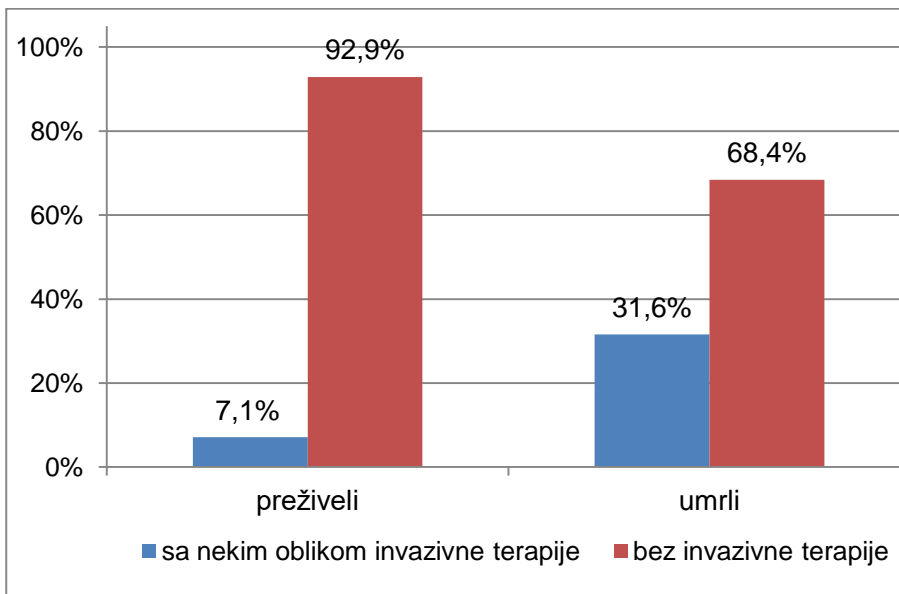
Табела 20. Инвазивна терапија

Посматрани параметри n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
Друга инвазивна терапија (дренаже, пункције и друго)	Не	105 (92,9%)	13 (68,4%)	^a p=0,088
	Да	8 (7,1%)	6 (31,6%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Графикон 38.

Инвазивна терапија и морталитет



Вредности цитокина

Вредности IL-6 мерене првог дана статистички значајно су се разликовале између групе преживелих и групе испитаника са смртним исходом оболелих од акутног панкреатитиса мерених првог дана пријема: табела 21. Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су код испитаника са смртним исходом: графикон 39. Статистички значајно веће вредности овог параметра у групи пацијената са смртним исходом измерене су и трећег дана по пријему: табела 21. Унутар групном анализом, запажамо статистички значајно смањење вредности овог цитокина трећег дана у групи преживелих пацијената, док у групи са смртним исходом, у току посматраног периода праћења, није запажена статистички значајна промена вредности IL-6, табела 21.

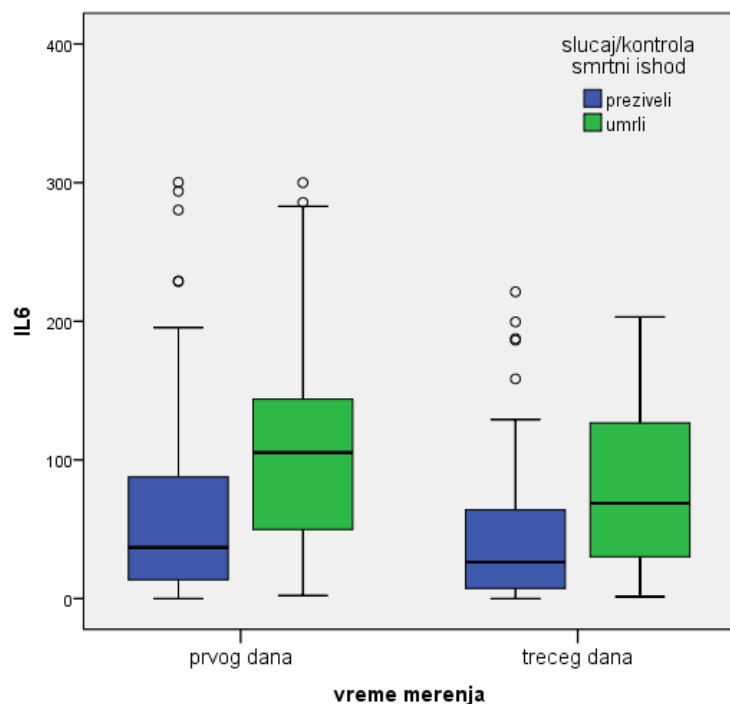
Табела 21. Цитокини

Посматрани параметри (X \pm SD (Med, min-max))		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
IL-6	1. дана болести	59,85 \pm 64,43 (37; 0-300)	116,56 \pm 90,92 (105; 2-300)	^a p=0,003*
	3. дана болести	41,37 \pm 46,91 (26; 0-221)	79,45 \pm 59,68 (69; 1-203)	^a p=0,003*
Значајност		^a p=0,000*	^a p=0,122	
IL-8	1. дана болести	25,73 \pm 31,83 (16; 0-167)	78,37 \pm 102,48 (39; 0-381)	^a p=0,003*
	3. дана болести	11,59 \pm 21,68 (0; 1-121)	61,02 \pm 84,40 (36; 0-287)	^a p=0,000*
Значајност		^a p=0,000*	^a p=0,088	
IL-10	1. дана болести	30,39 \pm 62,50 (12; 0-516)	58,34 \pm 67,94 (32; 0-220)	^a p=0,008*
	3. дана болести	15,22 \pm 35,65 (0; 0-258)	29,97 \pm 36,17 (17; 0-116)	^a p=0,016*
Значајност		^a p=0,000*-	^a p=0,179	
TNF- α	1. дана болести	8,14 \pm 29,96 (0; 0-250)	5,37 \pm 9,05 (0; 0-28)	^a p=0,093
	3. дана болести	5,73 \pm 18,89 (0; 0-117)	6,12 \pm 12,24 (0; 0-43)	^a p=0,156
Значајност		^a p=0,019*	^a p=0,959	
EGF	1. дана болести	82,53 \pm 76,27 (69; 0-550)	76,67 \pm 37,96 (76; 14-164)	^a p=0,664
	3. дана болести	80,77 \pm 77,21 (65; 0-467)	48,91 \pm 31,38 (52; 0-105)	^a p=0,156
Значајност		^a p=0,188	^a p=0,007*	

*статистички значајна разлика; ^aMann WhitneyU test; ^bt-test

Графикон 39.

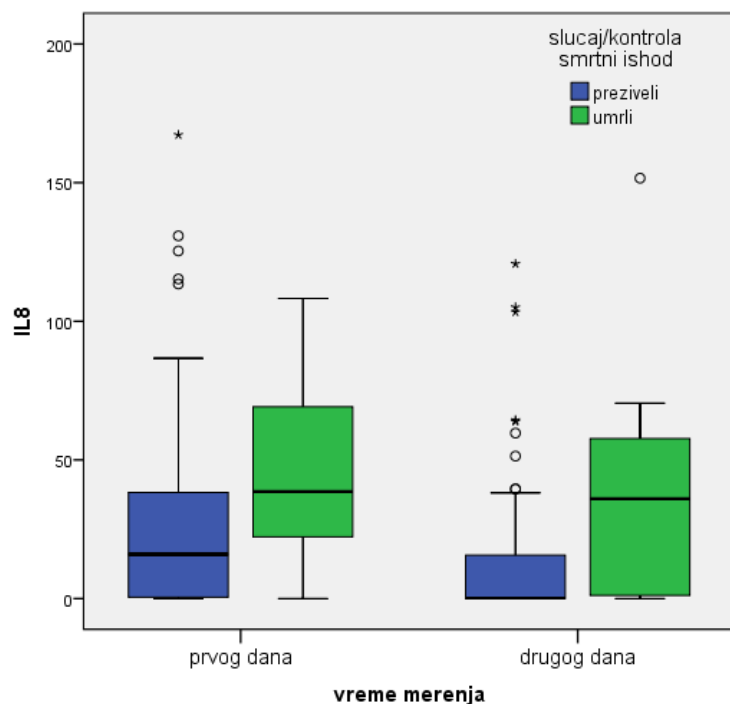
IL-6 првог и трећег дана и морталитет



Анализом вредности IL-8, измерених у групи преживелих и групи са смртним исходом а оболелих од акутног панкреатитиса, првог и трећег дана по пријему, уочена је статистички значајна разлика и то тако да су у оба времена посматране веће вредности овог цитокина измерене у групи са смртним исходом: табела 21. У групи преживелих испитаника током тродневног периода праћења забележен је статистички значајан пад вредности овог цитокина, док у групи са смртним исходом није забележена статистички значајна промена овог параметра: графикон 40.

Графикон 40.

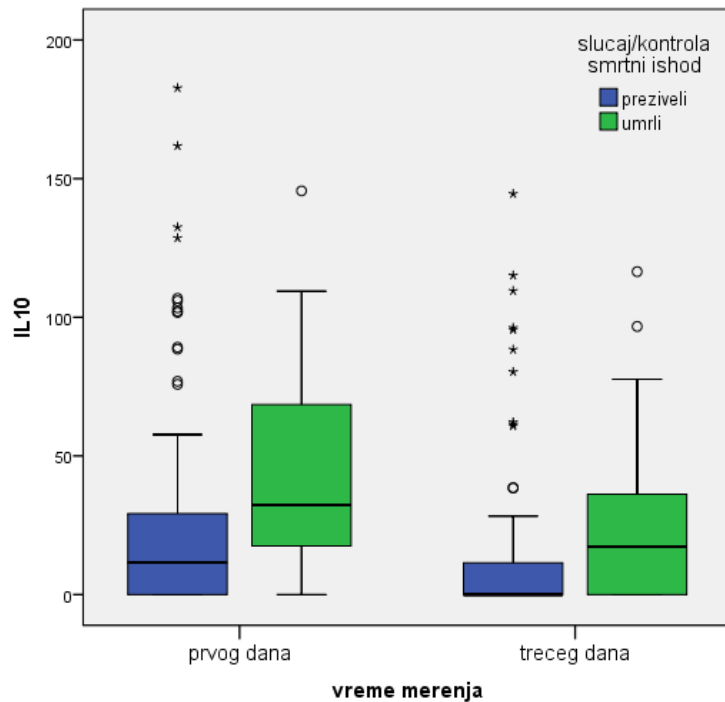
IL-8 првог и трећег дана и морталитет



Статистички значајна разлика уочена је и у вредностима IL-10 између анализираних група испитаника, мерених и првог и трећег дана: табела 21. У оба посматрана времена мерења статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су у групи оболелих са смртним исходом: графикон 41. Унутар групном анализом статистички значајна промена IL-10 запажена је у групи оболелих који су преживели и то тако да су се вредности овог цитокина током тродневног периода праћења статистички значајно смањиле. У групи оболелих од акутног панкреатитиса са смртним исходом није запажена статистички значајна промена IL 10 у посматраном тродневном периоду.

Графикон 41.

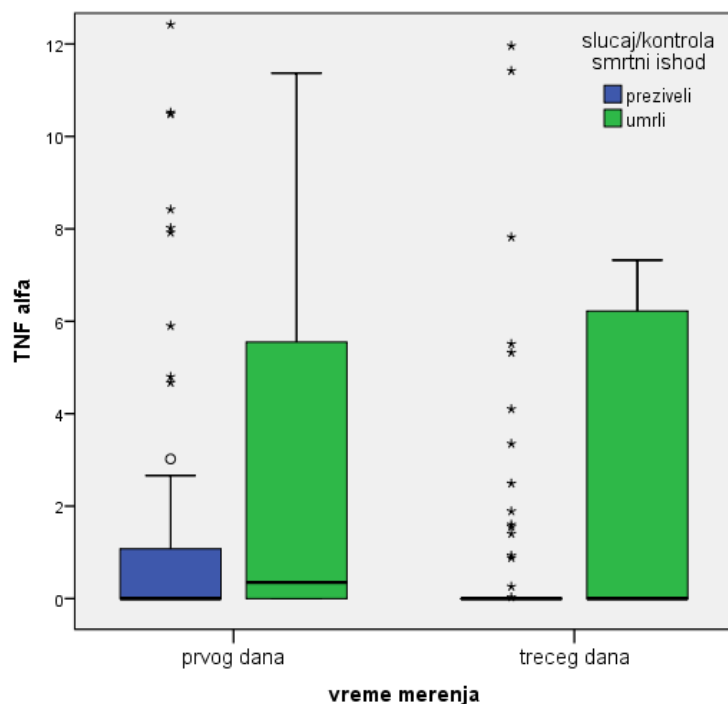
IL-10 првог и трећег дана и морталитет



Посматрано у односу на морталитет није уочена статистички значајна разлика у вредностима TNF- α , ни у првом, ни у трећем мерењу: табела 21. Унутар групном анализом статистички значајно смањење вредности овог цитокина, током три дана праћења, забележено је код преживелих испитаника са акутним панкреатитисом, док у групи са смртним исходом није дошло до статистички значајне промене вредности овог параметра: графикон 42.

Графикон 42.

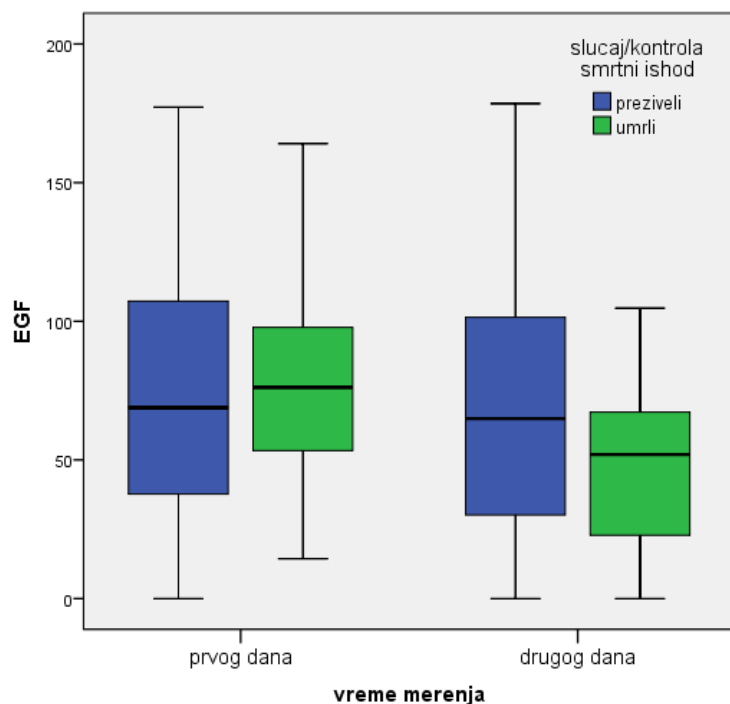
TNF- α првог и трећег дана и морталитет



Вредности EGF-a у групи оболелих са акутним панкреатитисом нису се статистички значајно разликовале, посматрано у односу на морталитет ни првог ни трећег дана мерења: табела 21. Анализом вредности посматраног цитокина између првог и трећег дана мерења код преживелих испитаника са акутним панкреатитисом, није уочена статистички значајна разлика, док је у групи са смртним исходом забележено статистички значајно смањење овог цитокина: графикон 43.

Графикон 43.

EGF првог и трећег дана и морталитет

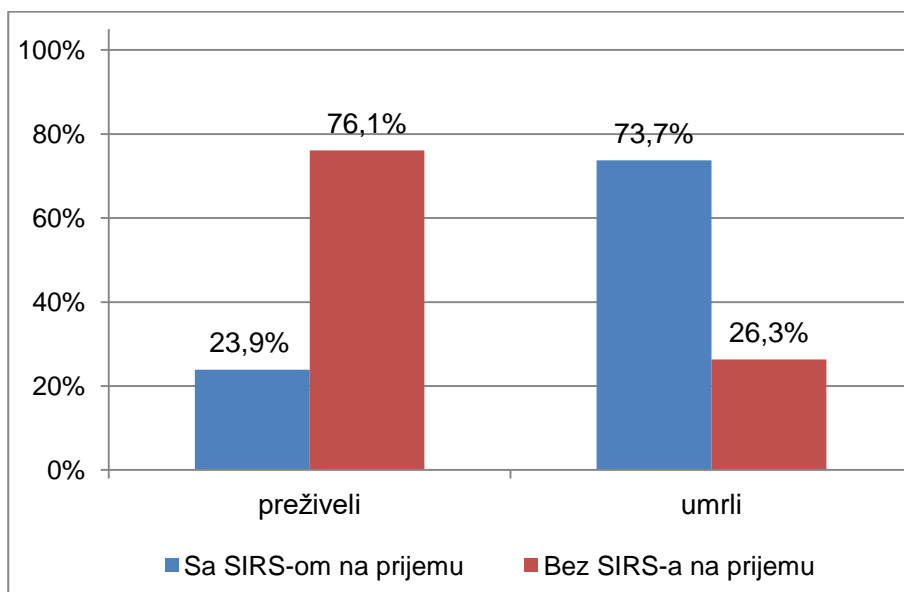


Појава компликација

Посматрано у односу на морталитет, уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са и без SIRS-а на пријему: табела 22. Испитаници са SIRS-ом на пријему статистички значајно више су били заступљени у групи са смртним исходом: графикон 44.

Графикон 44.

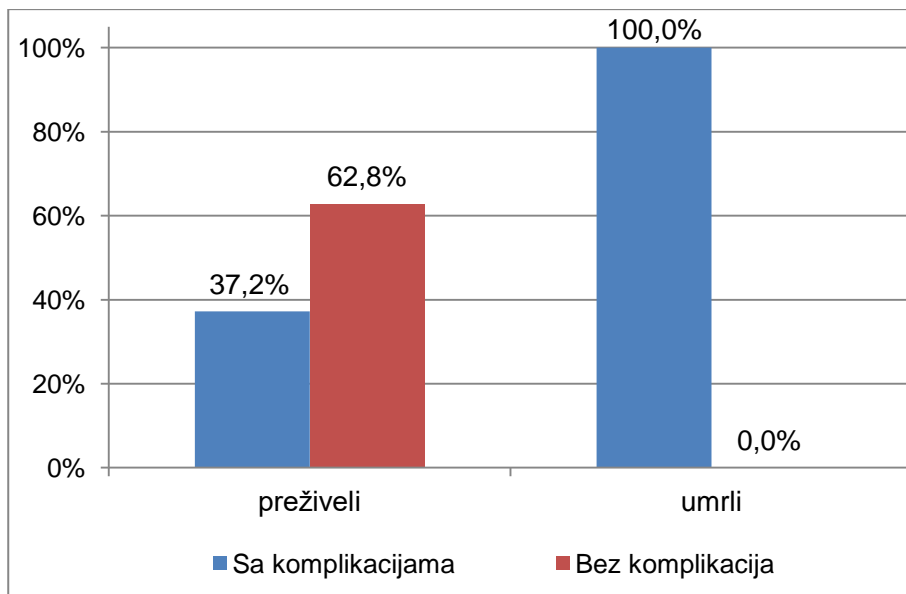
SIRS на пријему и морталитет



Испитаници са смртним исходом акутног панкреатитиса статистички значајно чешће су имали појаву компликација: табела 22. Сви испитаници са смртним исходом имали су неку од компликација: графикон 45.

Графикон 45.

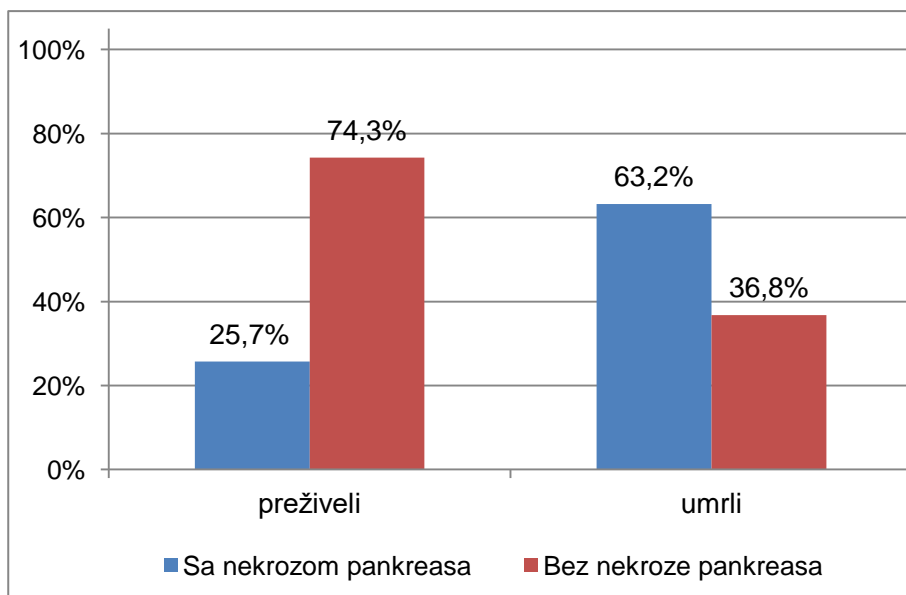
Појава компликација и морталитет



Између посматраних група испитаника са различитим исходом лечења, уочена је статистички значајна разлика у појави некрозе панкреаса: табела 22. Појава некрозе статистички значајно чешће је била у групи испитаника са смртним исходом: графикон 46.

Графикон 46.

Појава некрозе панкреаса и морталитет



Табела 22. Појава компликација

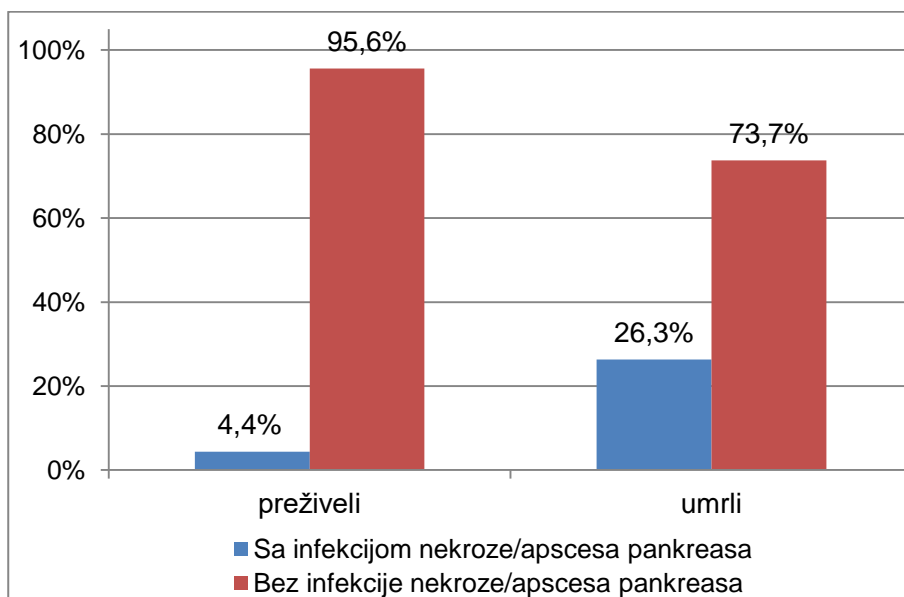
Посматрани параметри n (%)		Смртни исход		Значајност
		Не	Да	
SIRS на пријему у болницу	Без SIRS-а	86 (76,1%)	5 (26,3%)	^a p=0,000*
	Са SIRS-ом	27 (23,9%)	14 (73,7%)	
Појава компликација	Не	71 (62,8%)	0 (0,0%)	^a p=0,000*
	Да	42 (37,2%)	19 (100,0%)	
Појава некрозе панкреаса	Не	84 (74,3%)	7 (36,8%)	^a p=0,001*
	Да	29 (25,7%)	12 (63,2%)	
Инфекција некрозе	Не	108 (95,6%)	14 (73,7%)	^a p=0,008*
	Да	5 (4,4%)	5 (26,3%)	
Појава псеудоцисте	Не	94 (83,2%)	16 (84,2%)	^a p=0,912
	Да	19 (16,8%)	3 (15,8%)	
Системске компликације	Не	83 (86,5%)	2 (10,5%)	^a p=0,000*
	Да	13 (13,5%)	17 (89,5%)	
Инсуфицијенција органа и органичких система	без инсуфицијенције	101 (89,4%)	3 (15,8%)	^a p=0,000*
	1 орган/органичких систем	11 (9,7%)	8 (42,1%)	
	више органа/органичких система	1 (0,9%)	8 (42,1%)	
Кад је наступила смрт	У прве две недеље настанка болести	/	8 (6,1%)	/
	После две недеље од почетка болести	/	11 (8,3%)	

*статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Статистички значајна разлика између група испитаника оболелих од акутног панкреатитиса, преживелих и са смртним исходом, уочена је и у инфекцији некрозе: табела 22. Испитаници са појавом инфекције некрозе статистички значајно више су били заступљени у групи са смртним исходом: графикон 47.

Графикон 47.

Појава инфекције некрозе панкреаса и морталитет

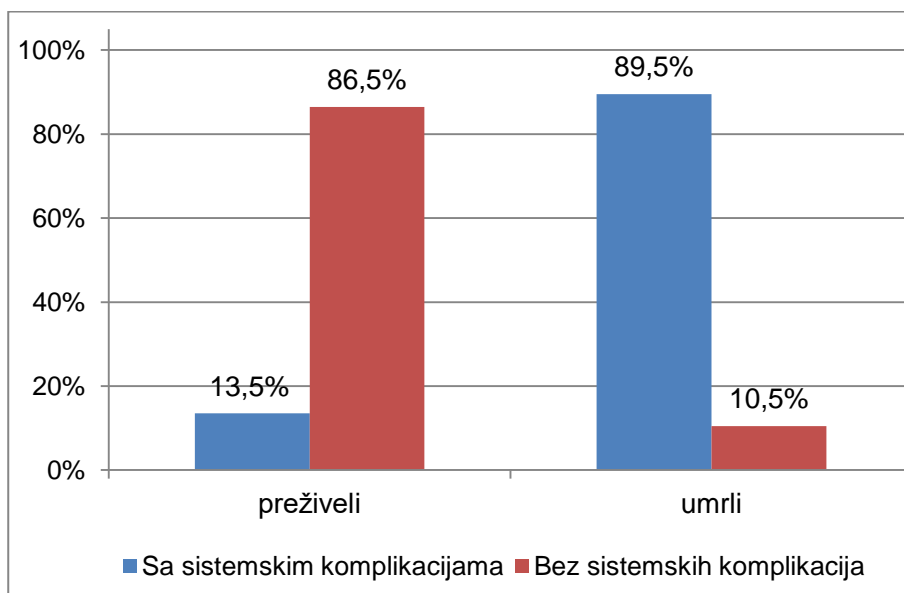


Посматрано у односу на морталитет испитаника са акутним панкреатитисом није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника са псеудоцистом: табела 22.

Системске компликације, статистички значајно чешће су се појављивале у групи испитаника са смртним исходом због акутног панкреатитиса: табела 22. Мање од 15% испитаника у групи преживелих имало је системске компликације које су се у групи испитаника са смртним исходом биле много чешће и појављивале су се у око 90% случајева: графикон 48.

Графикон 48.

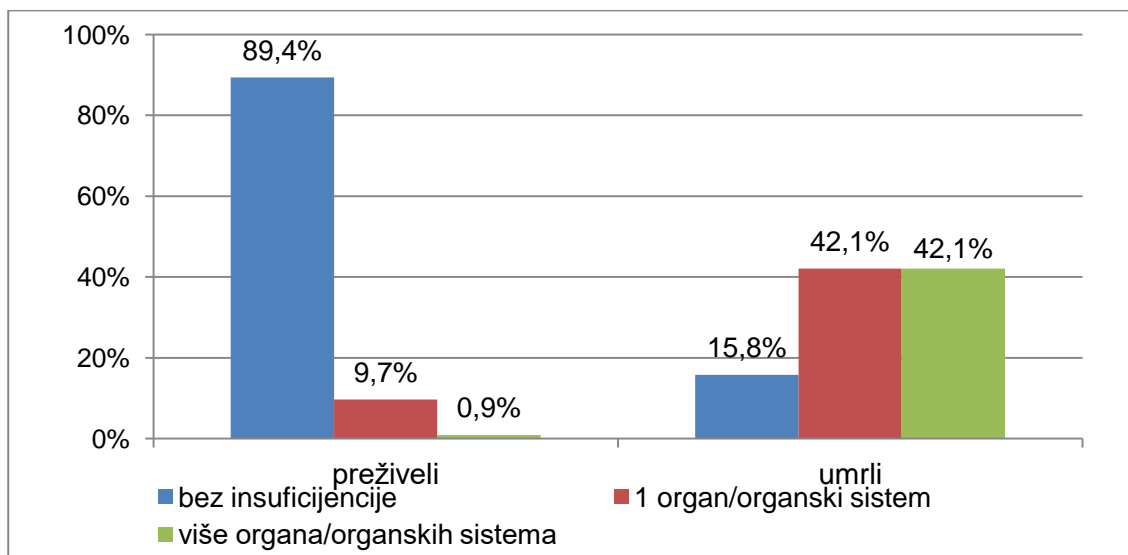
Системске компликације и морталитет



Статистички значајна разлика уочена је и у исуфицијенцији органа/органских система између испитаника са различитим исходом лечења: преживелих и са смртним исходом: табела 22. Испитаници са исуфицијенцијом једног или више органских система статистички су значајно више били заступљени у групи са смртним исходом: графикон 49.

Графикон 49.

Инсуфицијенција органа и органских система и морталитет



Логистичка регресиона анализа у односу на морталитет

Логистичком регресионом анализом издвајани су предиктори морталитета код испитаника са акутним панкреатитисом. Овом врстом анализе издвајани су и предиктори разлике између преживелих испитаника и испитаника са смртним исходом, у присутним факторима ризика, у клиничкој слици болести, у примењеној терапији и појави компликација. Циљ ове анализе је био да се дефинишу параметри разлика између испитаника са различитим исходима болести, односно, да се дефинишу фактори који би лекару могли да укажу на исход код пацијента, већ на самом пријему пацијента, што би утицало на његову одлуку о начину лечења и одабиру терапијских протокола, са циљем предупређења смртог исхода и код најтежих форми акутног панкреатитиса. На овај начин одређујемо факторе чије присуство код оболелог га сврстава у високо ризичну групу са појавом лошег исхода. Први део логистичке регресионе анализе јесте униваријантна логистичка регресија, којом се испитује могућа разлика између испитаника са различитим исходом болести, у сваком од посматраних фактора понаособ. Фактори који су се униваријантном анализом показали као значајни улазили су у мултиваријантни регресиони модел, где је испитивана независност утицаја сваког фактора, који се показао као значајан у претходном моделу. Статистички

значајан утицај фактора, добијен униваријантном анализом, објашњава утицај тог фактора на појаву посматраних исхода, али у присуству свих осталих фактора. Мултиваријантном (вишеструком) логистичком регресионом анализом издвајају се фактори који су били са независним утицајем на појаву смртог исхода. Униваријантном и мултиваријантном регресионом анализом израчунава се и релативни ризик који има највећи значај као „мера повезаности могућег узрока и очекиване последице” ($\exp(B)$) и он нам показује колико пута су испитаници, са посматраним факторима ризика, под већом вероватноћом за развојем смртог исхода. Униваријантном регресионом анализом, као статистички значајни, издвојили су се: тежина панкреатитиса, старост, значајан коморбидитет, дијабетес мелитус, значајни KVS коморбидитет, плућни коморбидитет, срчана фреквенца на пријему, уреа, креатинин, LDH, алкална фосфатаза, LDL, вредности протеина, албумина, калијума, постојање плеуралног излива, врста венског катетера, APACHE II скор, BISAP, RANSON, модификовани GLASGOW скор, Balthasar CT скор, SOFA, врста примењених инфузионих раствора, дневна надокнада течности, хирушко лечење, примена крви и крвних деривата, примена албумина, примена опиоида и њихова врста, примена хепарина, надокнада бикарбоната, примена инотропних лекова, примена дигоксина, фуросемида, потреба за респираторном потпором (механичка вентилација), примена неких од инвазивних терапијских поступака, II-6 првог дана, II-6 трећег дана, II-8 првог дана, II-8 трећег дана, врста инфузионог раствора, дневна надоканада течности првих седам дана, регуларни унос хране, ентерална исхрана путем NGS, примена опиоида, примена морфина, појава некрозе, појава инфекције некрозе, системске компликације SIRS, исуфицијенција органа/органичких система: табела бр 23. а, б, в, г.

Табела 23.а Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Тежина акутног панкреатитиса	17,456 (3,380-79,584)	p=0,000*
Старост	1,085 (1,034-1,138)	p=0,001*
Пол	0,976 (0,356-2,675)	p=0,976
BMI (kg/m ²)	0,995 (0,873-1,134)	p=0,995
Значајан коморбидитет	15,827 (1,609-21,109)	p=0,007*
Дијабетес мелитус	2,580 (1,006-6,615)	p=0,048*
Малигна болест	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Хронична инсуфицијенција јетре	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Хронична бубрежна инсуфицијенција	3,083 (0,266-35,787)	p=0,368
Значајна KVS обољења	2,586 (1,200-5,574)	p=0,015*
HLP (дислипидемија)	1,200 (0,132-10,876)	p=0,871

Обољење штитасте жлезде	0,993 (0,147-6,687)	p=0,994
Плућне болести	4,038 (1,055-15,456)	p=0,042*
Анемија	/	/
Друге хроничне запаљенске/аутоимуне болести	1,182 (0,489-2,855)	p=0,710
Примена системских кортикостероида	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Узимање антибиотика последњих месец дана	0,468 (0,057-3,821)	p=0,478
Болничко лечење током последња 3 месеца дуже од 2 дана	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Инвазивна дијагностика/лечење	6,222 (0,372-103,987)	p=0,203
Средњи артеријски притисак на пријему	0,991 (0,965-1,018)	p=0,521
Срчана фреквенца на пријему	1,034 (1,004-1,064)	p=0,025*
Сатурација на пријему	0,897 (0,735-1,094)	p=0,282
Телесна температура на пријему	1,006 (0,997-1,014)	p=0,175
Glasgow кома скор на пријему	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Диуреза у прва 24 сата по пријему	1,000 (0,999-1,001)	p=0,903
pH артеријске крви на пријему	1,201 (0,354-4,077)	p=0,769
Бикарбонати на пријему	1,016 (0,991-1,041)	p=0,212
Базни ексцес на пријему	0,914 (0,821-1,017)	p=0,099
Парцијални притисак O ₂ на пријему у kPa	1,083 (0,950-1,234)	p=0,232
Парцијални притисак CO ₂ на пријему	0,848 (0,529-1,360)	p=0,494
CRP на пријему	1,004 (1,000-1,008)	p=0,070
Број леукоцита на пријему	0,991 (0,921-1,066)	p=0,804
Број еритроцита на пријему	1,112 (0,580-2,134)	p=0,749
Концентрација хемоглобина на пријему	0,981 (0,960-1,001)	p=0,069
Хематокрит на пријему	0,967 (0,899-1,041)	p=0,377
Број тромбоцита на пријему	0,966 (0,989-1,004)	p=0,335
Гликемија на пријему	1,065 (0,950-1,195)	p=0,280
Уреа у серуму на пријему	1,071 (1,015-1,130)	p=0,012*
Креатинин у серуму на пријему	1,010 (1,001-1,020)	p=0,025*

*статистички значајно

Табела 23.6 Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Амилаза у серуму на пријему	1,000 (1,000-1,000)	p=0,307
Липаза у серуму на пријему	1,000 (0,999-1,000)	p=0,628
ALT у серуму на пријему	0,997 (0,992-1,002)	p=0,222
AST у серуму на пријему	0,997 (0,991-1,003)	p=0,307
Билирубин укупни	0,999 (0,986-1,012)	p=0,870
Билирубин директни	0,997 (0,977-1,018)	p=0,783
Лактат дехидрогеназа на пријему	1,002 (1,000-1,003)	p=0,027*
Алкална фосфатаза на пријему	0,976 (0,953-1,000)	p=0,049*
Гама GT на пријему	0,996 (0,991-1,001)	p=0,110

Холестерол на пријему	1,031 (0,981-1,085)	p=0,227
Триглицериди на пријему	1,026 (0,923-1,141)	p=0,629
LDL холестерол на пријему	0,510 (0,274-0,949)	p=0,034*
HDL холестерол на пријему	1,130 (0,927-1,378)	p=0,225
Протеини на пријему	0,897 (0,818-0,985)	p=0,023*
Албумини на пријему	0,880 (0,806-0,961)	p=0,005*
Глобулини на пријему	1,040 (0,985-1,099)	p=0,154
Натријум на пријему	1,064 (0,920-1,230)	p=0,406
Калијум на пријему	4,419 (1,749-11,163)	p=0,002*
Калцијум на пријему	0,348 (0,113-1,076)	p=0,067
Прокалцитонин на пријему	1,073 (0,991-1,162)	p=0,083
Плеурални излив и/ или консолидација плућа на пријему	4,387 (1,478-13,023)	p=0,008*
Врста венског катетера	40,114 (5,150-312,469)	p=0,000*
APACHE II скор већи од 8 у 24-48 сата	4,667 (1,560-13,958)	p=0,006*
BISAP скор већи од 3 у прва 24 сата	8,000 (2,573-24,875)	p=0,000*
RANSON скор већи од 3 у 48 сати	4,898 (1,754-13,674)	p=0,002*
Модификовани GLASGOW већи од 3 у 48 сати	11,607 (2,524-53,367)	p=0,002*
Balthasar скор једнак/већи од 3 3.-10. дана	3,153 (1,048-9,485)	p=0,041*
SOFA скор у 72 сата по пријему	1,551 (1,207-1,993)	p=0,001*
Профилактичка примена антибиотика	0,979 (0,366-2,621)	p=0,967
Дужина антибиотске профилаксе	0,962 (0,860-1,076)	p=0,497
Врста профилактички примењеног антибиотика	1,039 (0,626-1,724)	p=0,883
Дневна доза профилактички примењеног антибиотика	0,921 (0,921-2,015)	p=0,836
Примена NSAID-а	0,414 (0,146-1,175)	p=0,098
Врста примењеног NSAID-а	0,794 (0,534-1,181)	p=0,255
Дужина примене NSAID-а у данима	0,995 (0,943-1,049)	p=0,846
Дневна доза NSAID-а	0,458 (0,176-1,190)	p=0,109
Примена инфузионих раствора	8,270 (3,044-22,470)	p=0,000*
Дневна надокнада течности у првих 7 дана	0,289 (0,085-0,980)	p=0,046*
Врста примењених кристалоидних раствора	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Исхрана пацијента	1,161 (0,894-1,508)	p=0,262
Трајање нутритивне подршке	1,009 (0,979-1,040)	p=0,576
Имунонутритивне формуле	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999

*статистички значајно

Табела 23.в Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Примена антимикотика	0,379 (0,132-1,089)	p=0,072
Хируршко лечење-операција	3,210 (1,724-5,977)	p=0,000*

Примена крви и/или деривата крви	0,183 (0,066-0,512)	p=0,001*
Примена албумина	0,074 (0,020-0,272)	p=0,000*
Примена опиоида	0,332 (0,151-0,729)	p=0,006*
Примена лекова који инхибишу стварање HCL-а	0,580 (0,263-1,277)	p=0,176
Примена соматостатина/октреотида	6,222 (0,372-103,987)	p=0,203
Примена панкреасних ензима	0,758 (0,226-2,537)	p=0,653
Примена калцијума	0,402 (0,149-1,084)	p=0,072
Примена хепарина	4,133 (1,619-10,551)	p=0,003*
Примена бикарбоната	37,469 (9,704-144,667)	p=0,000*
Примена инотропних лекова	61,667 (11,688-325,371)	p=0,000*
Примена дигоксина	7,741 (1,982-30,023)	p=0,003*
Примена фуросемида	10,383 (3,401-31,703)	p=0,000*
Примена инсулина	0,553 (0,203-1,507)	p=0,247
Примена механичке вентилације	8,208 (3,243-20,775)	p=0,000*
Друга инвазивна терапија (дренаже, пункције, и друго)	6,058 (1,815-20,217)	p=0,003*
Вредност IL-6 1. дана болести	1,009 (1,003-1,015)	p=0,003*
Вредност IL-6 3. дана болести	1,012 (1,004-1,021)	p=0,005*
Вредност IL-8 1. дана болести	1,015 (1,005-1,026)	p=0,003*
Вредност IL-8 3. дана болести	1,025 (1,009-1,042)	p=0,002*
Вредност IL-10 1. дана болести	1,005 (0,999-1,011)	p=0,115
Вредност IL-10 3. дана болести	1,008 (0,997-1,020)	p=0,132
Вредност TNF- α 1. дана болести	0,995 (0,972-1,019)	p=0,694
Вредност TNF- α 3. дана болести	1,001 (0,975-1,028)	p=0,932
Вредност EGF 1. дана болести	0,999 (0,991-1,006)	p=0,742
Вредност EGF 3. дана болести	0,990 (0,978-1,001)	p=0,083
Регуларан унос хране	0,101 (0,013-0,788)	p=0,029*
Ентерална исхрана путем NJS	0,642 (0,077-5,379)	p=0,683
Ентерална исхрана путем NGS	4,687 (1,345-16,341)	p=0,015*
Комбинована ентерална и парентерална исхрана	2,606 (0,871-7,800)	=0,087
Тотална парентерална нутриција	2,798 (0,929-8,427)	p=0,067
Врста инфузионог раствора	11,435 (3,842-34,035)	p=0,000*
Количина примљене течности	0,515 (0,063-4,239)	p=0,537
Врста опиоида	0,093 (0,021-0,423)	p=0,002*
Примена само меперидина	0,729 (0,086-6,186)	p=0,772
Примена тродона или морфина	9,366 (2,575-34,071)	p=0,001*
Профилактика карбапенема	0,872 (0,232-3,278)	p=0,839
Профилактика пеницилин/цефалоспорин+/- метронидазол	1,229 (0,458-3,300)	p=0,682
Етиологија акутног панкреатитиса	1,344 (0,638-2,833)	p=0,437

*статистички значајно

Табела 23.г Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Појава компликација	0,000 (0,000-0,000)	p=0,999
Некроза панкреаса	4,966 (1,785-13,816)	p=0,002*
Инфекција некрозе	7,714 (1,982-30,023)	p=0,003*
Псеудоциста	0,928 (0,246-3,500)	p=0,912
Системске комплицијe	54,269 (11,206-262,814)	p=0,000*
SIRS на пријему	8,919 (2,942-27,032)	p=0,000*
Инсуфицијенција органа/органских система	19,222 (6,253-59,094)	p=0,000*

*статистички значајно

Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктор исхода болести, односно, mortalитета код пацијената са акутним панкреатитисом у групи фактора који се односи на степен и тежину болести, старост испитаника и присустан коморбидитет издвојили су се: тежина панкреатитиса и старост испитаника и то тако да су испитаници са тежом формом болести око једанаест пута били под већим ризиком за смртним исходом од болесника са лаком формом болести, а да је са сваком годином старости оболелих од акутног панкреатитиса ризик за смртним исходом растао за 6%: табела 24.а. У мултиваријантном моделу параметри везани за клиничку слику и лабораторијске налазе на пријему, као што су: срчана фреквенца на пријему, уреа, креатинин, LDH, алкална фосфатаза, LDL, вредности протеина, албумина и калијума нису се показали као статистички значајни у предикцији mortalитета оболелих од акутног панкреатитиса: табела 24.а. Анализом утицаја појаве: SIRS- а, плеуралног излива и/или плућне консолидације врста венског катетера на смртни исход код оболелих од акутног панкреатитиса, као предиктор лошег исхода издвојен је само врста венског катетера и то тако да су испитаници код којих је било потребно пласирати CVK били под вишеструким ризиком за лошим исходом (OR=20,913): табела 24.а. Анализом могућности предикције смртног исхода, коришћењем посматраних скорова, као статистички значајан у мултиваријантном логистичком моделу издвојио се само SOFA скор. Наиме, показано је да, са порастом вредности SOFA скорa за један, вероватноћа могућег смртног исхода расте за 43%: табела 24.а. У мултиваријантном логистичком регресионом моделу испитиван је утицај врсте и количине даваних инфузионих раствора на исход болести. Као предиктор смртног исхода код оболелих од акутног панкреатитиса издвојила се врста инфузионог раствора и то тако да су испитаници, код којих је током лечења било потребно

давати само кристалоиде, били под осам пута мањим ризиком од смртног исхода од пацијената којима су током лечења ординирани и колоидни раствори: табела 24.а. У мултиваријатни модел ушли су и: потреба за хирушким лечењем, ординирање крви и деривата и албумина. Као предиктор смртног исхода, у групи оболелих од акутног панкреатитиса, издвојило се хирушко лечење и то тако да су испитаници, код којих је била потребна хирушка интервенција, били под око два и по пута већим ризиком за смртним исходом, а да су испитаници, код којих је било потребно давати албумине током лечења, били под око девет пута већим ризиком за лошим исходом: табела 24.а.

Табела 24.а Мултиваријантна логистичка регресиона анализа исхода болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpВ (95% CI ExpВ)	Значајност
Тежина акутног панкреатитиса	11,618 (2,393-56,406)	p=0,002*
Старост	1,062 (1,008-1,119)	p=0,025*
Значајан коморбидитет	2,981 (0,421-21,127)	p=0,274
Дијабетес мелитус	0,942 (0,290-3,064)	p=0,971
Значајна КВС обољења	1,103 (0,334-3,640)	p=0,873
Плућне болести	1,386 (0,248-7,756)	p=0,710
Срчана фреквенца на пријему	0,973 (0,890-1,065)	p=0,557
Уреа у серуму на пријему	0,995 (0,871-1,136)	p=0,940
Креатинин у серуму на пријему	1,042 (0,992-1,094)	p=0,102
Лактат дехидрогеназа на пријему	0,997 (0,993-1,001)	p=0,169
Алкална фосфатаза на пријему	0,962 (0,918-1,009)	p=0,109
LDL холестерол на пријему	0,943 (0,143-6,215)	p=0,951
Протеини на пријему	1,148 (0,834-1,581)	p=0,397
Албумини на пријему	0,669 (0,418-1,069)	p=0,093
Калијум на пријему	3,473 (0,197-61,354)	p=0,396
Плеурални излив и/или консолидација плућа на пријему	1,909 (0,553-6,589)	p=0,306
Врста венског катетера	20,913 (2,393-56,406)	p=0,005*
SIRS на пријему	3,041 (0,862-10,729)	p=0,084
APACHE II скор већи од 8 у 24-48 сати	1,809 (0,234-5,058)	p=0,914
BISAP скор већи од 3 у прва 24 сата	2,856 (0,576-14,171)	p=0,199
RANSON скор већи од 3 у 48 сати	1,906 (0,487-7,460)	p=0,354
Модификовани GLASGOW већи од 3 у 48 сати	3,148 (0,493-20,086)	p=0,225
Balthasar скор \geq од 3 3.-10. дана	1,816 (0,371-8,897)	p=0,462
SOFA скор 72 сата по пријему	1,434 (1,049-1,959)	p=0,024*
Примена инфузионих раствора	7,991 (2,912-21,932)	p=0,000*
Дневна надокнада течности у првих 7 дана	0,355 (0,103-1,226)	p=0,102
Хирушко лечење-операција	2,331 (1,131-4,806)	p=0,022*
Примена крви и/или деривата крви	0,415 (0,127-1,355)	p=0,145
Примена албумина	0,109 (0,028-0,425)	p=0,001*

Примена опиоида	0,642 (0,168-2,447)	p=0,516
Примена хепарина	0,762 (0,142-4,106)	p=0,752
Примена бикарбоната	14,330 (1,502-138,673)	p=0,021*
Примена инотропних лекова	1,642 (0,118-22,893)	p=0,712
Примена дигоксина	6,456 (0,646-64,506)	p=0,112
Примена фуросемида	1,107 (0,125-9,818)	p=0,927
Примењена механичка вентилација	6,503 (1,742-24,273)	p=0,005*
Друга инвазивна терапија (дренаже, пункције)	1,187 (0,141-9,989)	p=0,874

*статистички значајно

Табела 24.б Мултиваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Вредност ПЛ-6 1. дана болести	1,005 (0,998-1,012)	p=0,150
Вредност ПЛ-6 3. дана болести	1,004 (0,991-1,016)	p=0,567
Вредност ПЛ-8 1. дана болести	1,005 (0,992-1,018)	p=0,440
Вредност ПЛ-8 3. дана болести	1,016 (0,999-1,034)	p=0,072
Регуларан унос хране	0,211 (0,025-1,755)	p=0,150
Ентерална исхрана путем NGS	5,433 (1,139-25,909)	p=0,034*
Врста опиоида	0,198 (0,014-2,764)	p=0,228
Примена тродона или морфина	2,529 (0,283-22,565)	p=0,406
Некроза панкреаса	0,353 (0,054-2,328)	p=0,280
Инфекција некрозе	3,332 (0,219-50,785)	p=0,387
Системске компликации	24,731 (3,161-193,475)	p=0,002*
Инсуфицијенција органа/органичких система	6,884 (2,057-23,034)	p=0,002*

*статистички значајно

Анализом утицаја примене: опиоида и њихове врсте, примене хепарина, надокнаде бикарбоната, примене инотропних лекова, примене дигоксина, фуросемида, потребе за респираторном потпором (механичка вентилација), примене неких од инвазивних терапијских поступака на смртни исход у мултиваријантном логистичком регресионом моделу као статистички значајни, односно, као предиктори издвојили су се примена бикарбоната и то тако да су испитаници са поремећеним ацидобазним статусом и потребом за ординирањем бикарбоната били под вишеструким ризиком (OR=14,330) за смртним исходом, као и пацијенти на респираторној потпори механичком вентилацијом који су били под шест и по пута већим ризиком за лошим исходом, табела 24.а. Испитивањем утицаја цитокина на предикцију смртог исхода, код оболелих са акутним панкреатитисом, мултиваријантним логистичким моделом није нађен њихов статистички значајан утицај: табела 24.б. Анализом повезаности регуларног уноса хране, ентералне исхране путем NGS, врсте опиоида који се примењује, примене тродона или морфина са појавом смртог исхода

статистички значајну предикцију у мултиваријантном моделу показала је само ентерална исхрана путем NGS и то тако да су испитаници, који су имали потребу за оваквим видом исхране, били под пет и по пута већим ризиком за смртни исход: табела 24.б. У мултиваријантни логистички модел ушли су и компликације, као што су: некроза панкреаса, инфекција некрозе, појава системских компликација и инсуфицијенција органа/органских система. Као предиктори смртог исхода издвојиле су се системске компликације и појава инсуфицијенције органа/органских система. Испитаници са ситемским компликацијама били су под двадесет пута већим ризиком за смртним исходом (OR=24,731), а испитаници са инсуфицијенцијом органа/органских система били су под седам пута већим ризиком за смртним исходом: табела 24.б.

4.2 СТУДИЈА 2: АНАЛИЗА ФАКТОРА ПОВЕЗАНИХ СА НАСТАНКОМ НЕКРОЗЕ ПАНКРЕАСА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Опште карактеристике испитаника

Табела 25. Опште карактеристике пацијената и некроза панкреаса

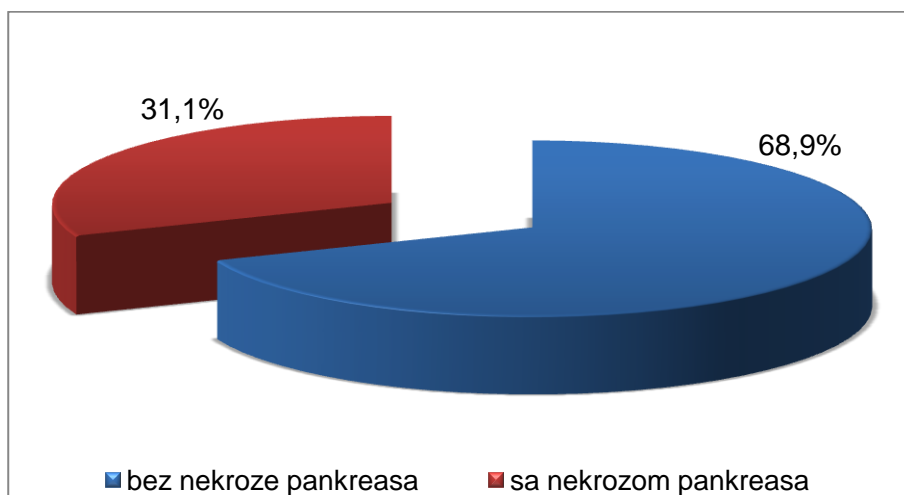
Опште карактеристике ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)	Некроза панкреаса		Значајност
	Не	Да	
Број испитаника	91 (68,9%)	41 (31,1%)	^b p=0,000*
Старост	59,25±14,87 (60; 23-86)	57,31±16,73 (59; 27-86)	^a p=0,889
ВМІ	27,33±4,79 (27; 19-42)	27,87±3,80 (22; 29-37)	^c p=0,595

*статистички значајна разлика; ^aMann Whitney U test; ^b χ^2 -test; ^ct-test

Испитаници са некрозом панкреаса статистички су значајно мање били заступљени. 91 (68,9%) пацијент није имао некрозу панкреаса, док је код 41 испитаника дошло до некрозе (31,1%): графикон 50.

Графикон 50.

Некроза панкреаса



Међу испитаницима са некрозом панкреаса није уочена статистички значајна разлика у старости: табела 25. Статистички значајна разлика међу испитаницима са некрозом панкреаса није уочена ни у ВМІ индексу: табела 25.

Коморбидитет и терапија пре болести

Табела 26. Коморбидитет

Коморбидитет n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Дијабетес мелитус	Не	80 (87,9%)	30 (73,2%)	^a p=0,110
	Да, без хроничних компликација	10 (11,0%)	10 (24,4%)	
	Да, са хроничним компликацијама	1 (1,1%)	1 (2,4%)	
Хронична бубрежна инсуфицијенција	Не	88 (68,2%)	3 (100,0%)	^a p=0,240
	Да, није на дијализи	41 (31,8%)	0 (0,0%)	
	Да, на дијализи је	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Узимање антибиотика последњих месец дана пре хоспитализације најмање 7 дана	Не	82 (68,9%)	9 (69,2%)	^a p=0,981
	Да	37 (31,1%)	4 (9,8%)	

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test;

Између испитаника са и без некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика у појави: дијабетес мелитуса, хроничној бубрежној инсуфицијенцији и узимању антибиотика последњих месец дана пре хоспитализације најмање 7 дана: табела 26.

Вредности хемодинамских параметара, клиничка слика и лабораторијске анализе на пријему

Табела 27. Телесна температура на пријему и диуреза прва 24 сата

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))	Некроза панкреаса		Значајност
	Не	Да	
Телесна температура на пријему	45,58±52,71 (37; 36-375)	37,35±0,72 (37; 35-39)	^b p=0,380
Диуреза у првих 24h на пријему	1854,93±824,76 (1800; 300-3900)	1737,50±726,24 (1750; 300-3600)	^b p=0,490

* статистички значајна разлика; ^aMann Whitney test; ^bt-test

Посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса, статистички значајна разлика није уочена ни у телесној температури на пријему, ни у количини диурезе током прва 24 сата: табела 27. Статистички значајна разлика, између испитаника са и без некрозе панкреаса, није уочена ни у посматраним вредностима гасних анализа,: табела 28.

Табела 28. Гасне анализе

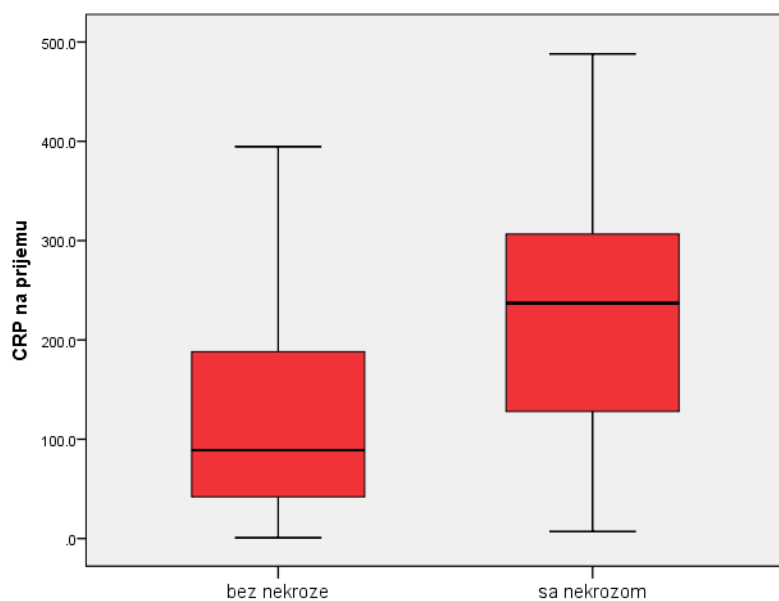
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)	Некроза панкреаса		Значајност
	Не	Да	
pH артеријске крви на пријему	7,44±0,06 (7; 7-8)	7,21±1,24 (7; 0-7)	^a p=0,057
Бикарбонати из гасних анализа на пријему mmol/l	25,30±3,85 (25; 18-34)	29,72±33,88 (24; 14-220)	^a p=0,271
Парцијални притисак кисеоника на пријему у kPa	10,01±3,62 (9; 3-22)	9,54±3,51 (9; 3-19)	^a p=0,407
Парцијални притисак CO ₂ на пријему у kPa	5,09±2,02 (5; 3-21)	4,68±1,10 (5; 0-7)	^a p=0,343

* статистички значајна разлика; ^aMann Whitney test

Између испитаника са и без некрозе панкреаса, уочена је статистички значајна разлика у вредностима CRP-а, табела 29. Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су у групи оболелих са некрозом панкреаса: графикон 51.

Графикон 51.

CRP на пријему и некроза панкреаса



Статистички значајна разлика уочена је и у броју леукоцита, посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса, табела 29. Статистички значајно веће вредности броја леукоцита имали су испитаници са некрозом панкреаса, графикон 52.

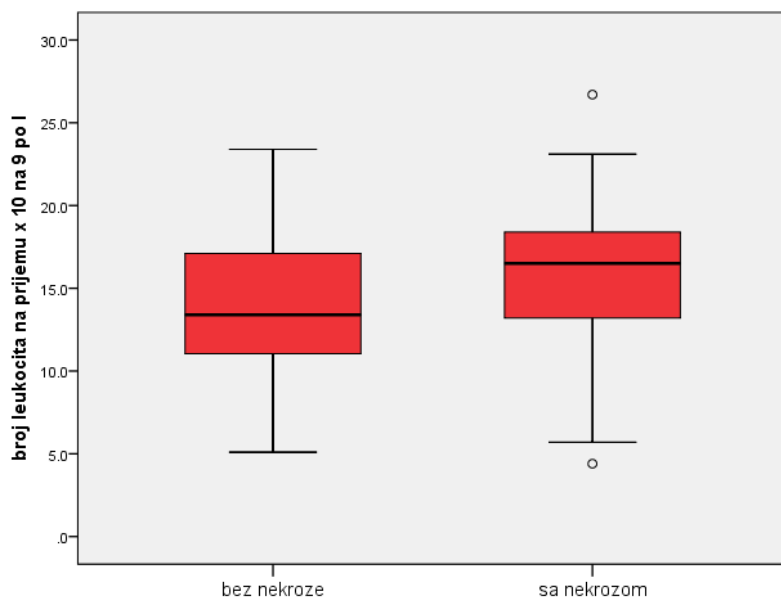
Табела 29. Крвна слика и параметри запаљења на пријему

Посматрани параметри ($\bar{X} \pm SD$ (Med, min-max))	Некроза панкреаса		Значајност
	Не	Да	
CRP у mg/l на пријему	115,94±92,82 (89; 1-395)	220,76±126,69 (237; 7-488)	^a p=0,000*
Број леукоцита на пријему *10 ⁹ /l	14,74±9,02 (13; 5-90)	15,67±4,60 (16; 4-27)	^a p=0,029*
Концентрација хемоглобина на пријему у g/l	137,73±22,52 (141; 14-188)	144,49±18,44 (146; 107-189)	^a p=0,145
Хематокрит на пријему	41,68±8,20 (42; 17-92)	42,88±5,45 (43; 31-56)	^a p=0,195
Прокалцитонин на пријему у ng/ml	2,88±11,88 (0; 0-94)	4,23±20,20 (0; 0-118)	^a p=0,925

* статистички значајна разлика; ^aMann Whitney test

Графикон 52.

Број леукоцита на пријему и некроза панкреаса



Између испитаника са и без некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика у вредностима: хемоглобина, хематокрита и прокалцитонина на пријему: табела 29. Вредности: гликемије, урее и креатинина, нису се статистички значајно разликовале, посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса: табела 30.

Табела 30. Лабораторијске анализе

Посматрани параметри (X \pm SD (Med, min-max))/n (%)	Некроза панкреаса		Значајност
	Не	Да	
Гликемија на пријему у mmol/l	8,28 \pm 2,96 (7; 4-18)	8,98 \pm 4,61 (8; 3-34)	^a p=0,334
Уреа у серуму на пријему у mmol/l	7,10 \pm 7,43 (6; 0-70)	11,13 \pm 16,31 (6; 2-91)	^a p=0,118
Креатинин у серуму на пријему у μ mol/l	94,98 \pm 45,18 (84; 38-348)	141,12 \pm 245,32 (95; 33-1607)	^a p=0,125

* статистички значајна разлика; ^aMann Whitney test

Клиничка слика и посматрани скорови на пријему

Табела 31. Венски катетер

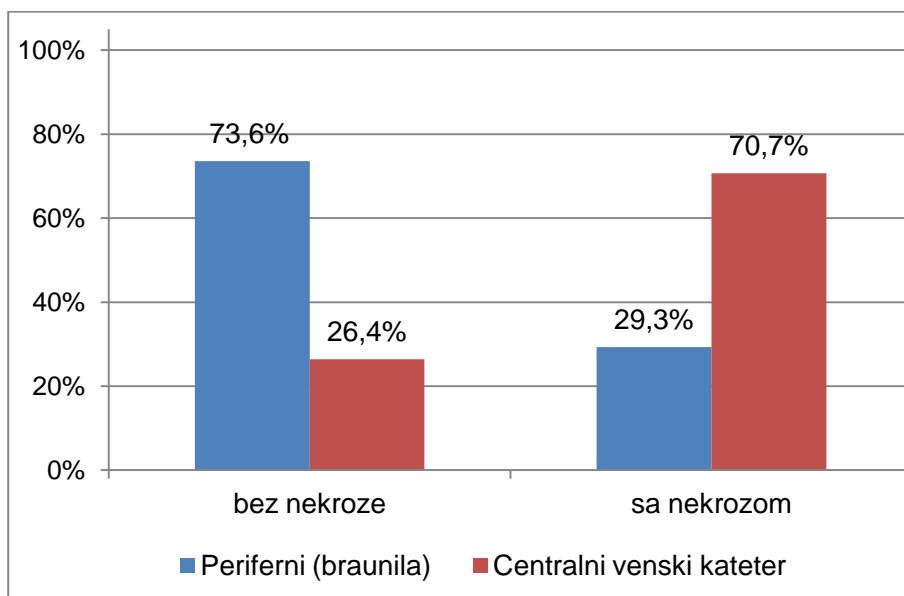
Посматрани параметри (X \pm SD (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Врста венског катетера	Периферни (браунила)	67 (73,6%)	12 (29,3%)	^a p=0,000*
	централни	24 (26,4%)	29 (70,7%)	

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test

Између испитаника са и без некрозе уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са пласираним централним венским катетером, табела 31. Испитаници са централним венским катетером статистички значајно више су били заступљени у групи са некрозом панкреаса, док их је било мање у групи без некрозе: графикон 53.

Графикон 53.

Централни венски катетер и некроза панкреаса



Вредности скорова BISAP, RANSON и SOFA нису се статистички значајно разликовале посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса: табела 32.

Табела 32. Посматрани скорови

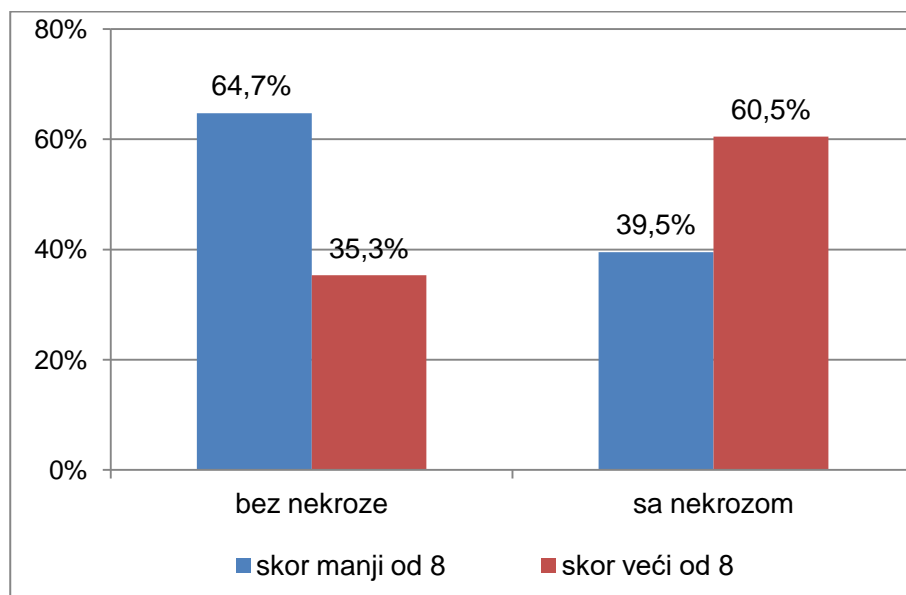
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
APACHE II скор већи од 8 у 24-48 сати	Не	55 (64,7%)	15 (39,5%)	^a p=0,009*
	Да	30 (35,3%)	23 (60,5%)	
BISAP скор већи од 3 у прва 24 сата	Не	80 (89,9%)	30 (76,9%)	^a p=0,052
	Да	9 (10,1%)	9 (23,1%)	
RANSON скор већи од 3 у 48 сати	Не	64 (73,6%)	23 (57,5%)	^a p=0,070
	Да	23 (26,4%)	17 (42,5%)	
Модификовани GLASGOW већи од 3 у 48 сати	Не	51 (60,7%)	16 (40,0%)	^a p=0,030*
	Да	33 (39,3%)	24 (60,0%)	
Balthasar скор \geq од 3 3-10. дана	Не	47 (58,0%)	15 (36,6%)	^a p=0,025*
	Да	34 (42,0%)	26 (63,4%)	

SOFA скор у 72h по пријему	8,10±2,13 (8; 3-15)	9,00±2,57 (9; 4-15)	^b p=0,057
----------------------------	------------------------	------------------------	----------------------

* статистички значајна разлика; ^aχ²-test; ^bMann Whitney test

Графикон 54.

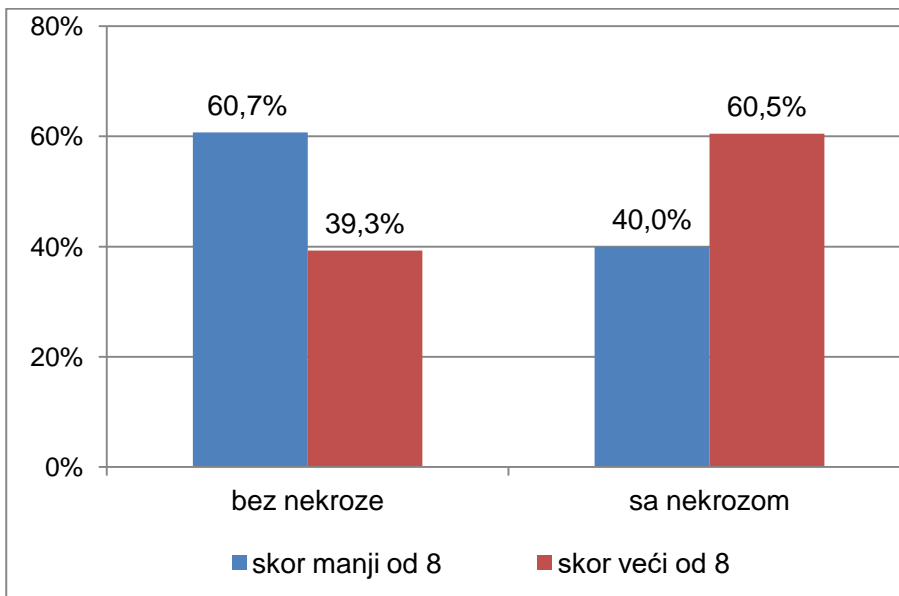
APACHE II скор и некроза панкреаса



Између испитаника са и без некрозе панкреаса уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са APACHE II скором мањим и већим од 8: табела 32. У групи без некрозе је било више испитаника са APACHE II скором мањим од 8, него испитаника са скором већим од 8, док је у групи испитаника са некрозом било више испитаника са скором већим од 8, него испитаника са скором мањим од 8: графикон 54. Посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса, уочена је статистички значајна разлика и у учесталости испитаника са модификованим GLASGOW скором мањим и већим од 8: табела 32. У групи без некрозе је било више испитаника са модификованим GLASGOW скором мањим од 8, него испитаника са скором већим од 8, док је у групи испитаника са некрозом било више испитаника са скором већим од 8, него испитаника са скором мањим од 8: графикон 55.

Графикон 55.

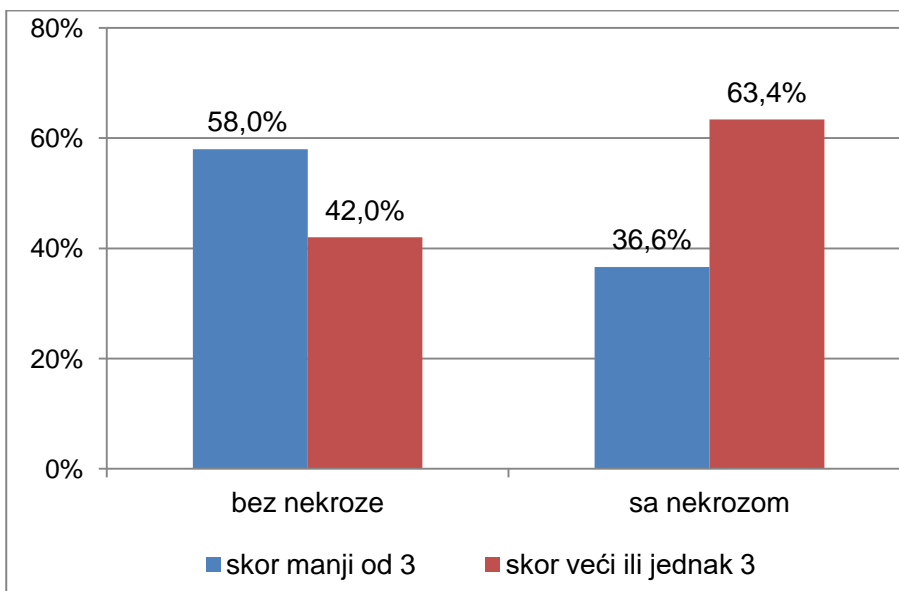
Модификовани GLASGOW скор и некроза панкреаса



Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са Balhtasar CT скором већим и мањим од 3 између испитаника са и без некрозе панкреаса: табела 32.

Графикон 56.

Balhtasar CT скор и некроза панкреаса



У групи без некрозе је било више испитаника са Balhtasar CT скором мањим од 3, него испитаника са скором већим или једнаким од 3, док је у групи испитаника са некрозом било више испитаника са скором већим или једнаким од 3, него испитаника са скором мањим од 3: графикон 56.

Примењена терапија: лекови, надокнада течности, нутриција

Посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика у профилактичкој примени антибиотика, дужини антибиотске профилаксе и врсти профилактички примењеног антибиотика: табела 33.

Табела 33. Профилактичка примена антибиотика

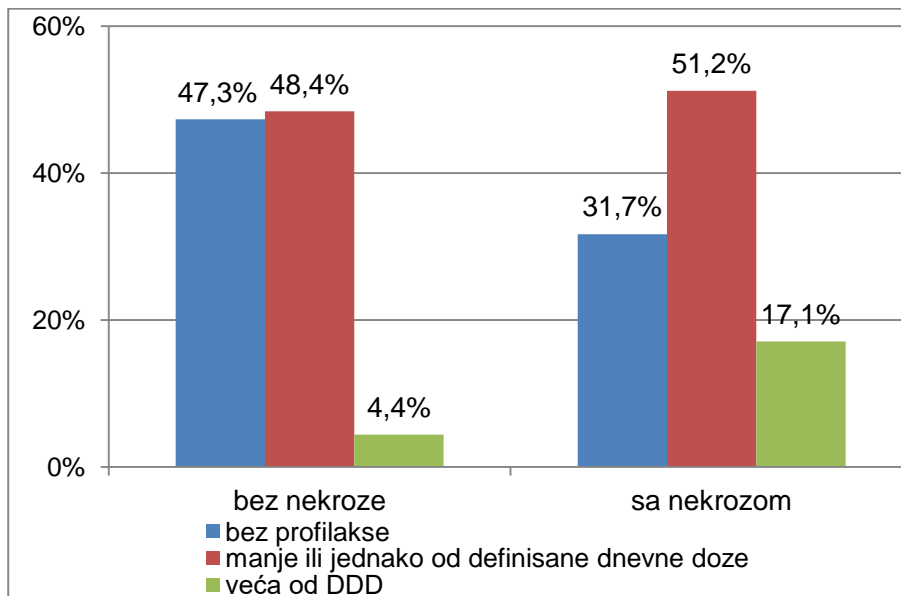
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Профилактичка примена антибиотика	Не	43 (47,3%)	12 (29,3%)	^a p=0,052
	Да	48 (52,7%)	29 (70,7%)	
Дужина антибиотске профилаксе		3,16±4,06 (1; 0-16)	5,10±6,32 (3; 0-25)	^b p=0,073
Врста профилактички примењеног антибиотика	Без профилаксе	43 (47,3%)	12 (29,3%)	^a p=0,252
	Карбапенеми	14 (15,4%)	9 (22,0%)	
	пеницилини/ цефалоспорин +/- метронидазол	31 (34,1%)	19 (46,3%)	
	флуорохинолони +/- метронидазол	3 (3,3%)	1 (2,4%)	
Дневна доза профилактички примењеног антибиотика	без профилаксе	43 (47,3%)	13 (31,7%)	^a p=0,029*
	мање или једнако од дефинисане дневне дозе	44 (48,4%)	21 (51,2%)	
	Већа од дефинисане дневне дозе	4 (4,4%)	7 (17,1%)	

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney test

Дневне дозе профилактички примењеног антибиотика, статистички значајно су се разликовале између испитаника са и без некрозе панкреаса: табела 33. Испитаници са некрозом панкреаса примали су веће дневне дозе антибиотика: графикон 57.

Графикон 57.

Дневна доза профилактички примењеног антибиотика и некроза панкреаса



Није уочена статистички значајна разлика у учесталости испитаника на терапији NSAИЛ, врсти профилактички примењеног NSAИЛ и дневној дози NSAИЛ посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса: табела 34.

Табела 34. Примена NSAИЛ

Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Примена NSAИЛ-а	Не	19 (20,9%)	10 (24,4%)	^a p=0,652
	Да	72 (79,1%)	31 (75,6%)	
Врста профилактички примењеног NSAИЛ	Није дат	21 (23,1%)	10 (24,4%)	^a p=0,416
	Диклофенак	24 (26,4%)	11 (26,8%)	
	Кеторолак	26 (28,6%)	10 (24,4%)	
	Остали (бупрофен, напроксен, мелоксикам, нимесулид и др.)	5 (5,5%)	6 (14,6%)	
	Диклофенак и кеторолак	15 (16,5%)	4 (9,8%)	
Дужина примене NSAИЛ- а у данима		7,02±7,49 (5; 0-33)	9,07±13,24 (6; 0-58)	^b p=0,901
Дневна доза NSAИЛ- а	без примене	21 (23,1%)	11 (26,8%)	^a p=0,688
	Мање или једнако од дефинисане дневне дозе	65 (71,4%)	29 (70,7%)	
	Већа од дефинисане дневне дозе	5 (5,5%)	1 (2,4%)	

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann Whitney test

Табела 35. Надокнада течностима

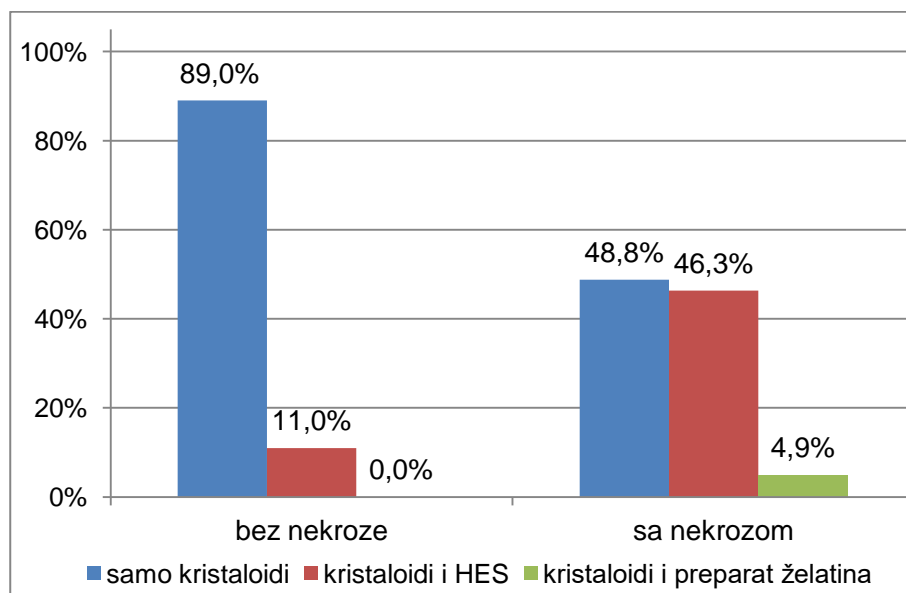
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Примена инфузионих раствора	Само кристалоиди	81 (89,0%)	20 (48,8%)	^a p=0,000*
	Кристалоиди и HES	10 (11,0%)	19 (46,3%)	
	Кристалоиди и препарат желатина	0 (0,0%)	2 (4,9%)	
Дневна надокнада течности у првих 7 дана	Више од 4 литра	4 (4,4%)	6 (14,6%)	^a p=0,116
	2 до 4 литра	78 (85,7%)	32 (78,0%)	
	до 2 литра	9 (9,9%)	3 (7,3%)	
Врста примењених кристалоидних раствора	Комбинација простих (NaCl или глукоза) и сложених раствора	87 (95,6%)	41 (100,0%)	^a p=0,395
	Само сложени раствори (Рингер/Хартман)	1 (1,1%)	0 (0,0%)	
	Само NaCl и/или глукоза	3 (3,3%)	0 (0,0%)	

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 2-test

Посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика у дневној надокнади течности првих седам дана и врсти примењених кристалоидних раствора: табела 35.

Графикон 58.

Примена инфузионих раствора и некроза панкреаса



Између испитаника са и без некрозе панкреаса уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника који су примали различите инфузионе растворе: табела 35. У

групи оболелих са некрозом панкреаса више су примењивани кристалоиди у комбинацији са HES -ом и/или са желатином, него у групи без некрозе: графикон 58.

Табела 36. Нутриција

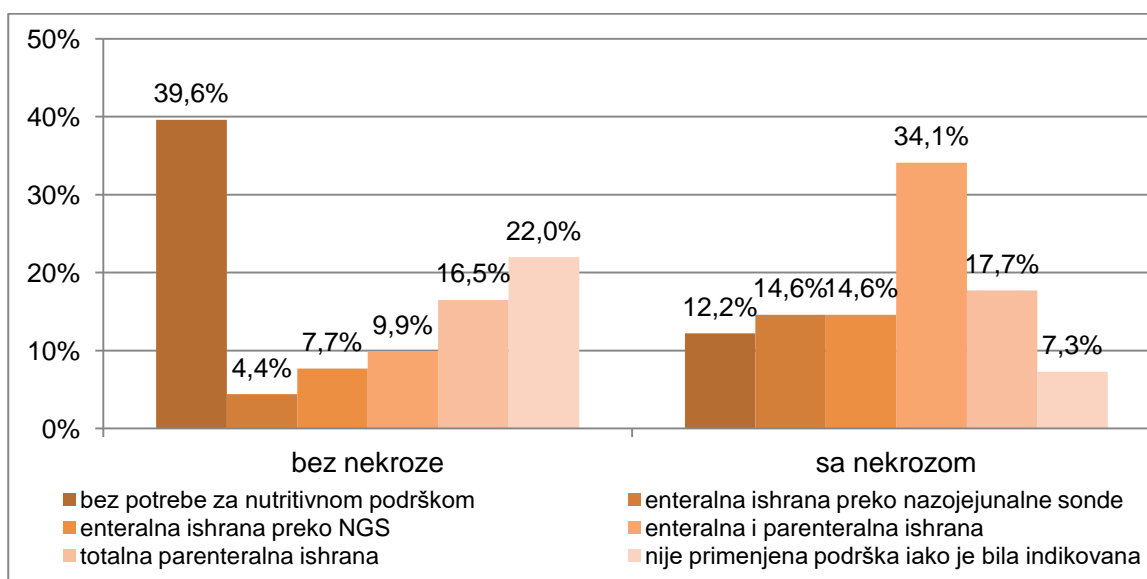
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Исхрана пацијента	Без потребе за нутритивном подршком (унос хране започет 3.-7. дана)	36 (39,6%)	5 (12,2%)	^a p=0,000*
	Комплетна ентерална исхрана преко назојејуналне сонде	4 (4,4%)	6 (14,6%)	
	Комплетна ентерална исхрана преко NGS	7 (7,7%)	6 (14,6%)	
	Комбинована ентерална и парентерална исхрана	9 (9,9%)	14 (34,1%)	
	Тотална парентерална исхрана	15 (16,5%)	7 (17,7%)	
	Није примењена нутритивна подршка иако је била индикована	20 (22,0%)	3 (7,3%)	
Трајање нутритивне подршке		11,33±8,45 (8; 2-33)	21,63±22,80 (15; 2-119)	^b p=0,014*

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^b Mann Whitney U test

Између испитаника са и без некрозе панкреаса уочена је статистички значајна разлика у примени и врсти примене нутритивне подршке: табела 36. У групи без некрозе највећи број испитаника није имао потребу за нутритивном подршком, следећи по учесталости били су испитаници без примењене нутритивне подршке, иако је она била индикована. Најучесталији облик нутритивне подршке у овој групи испитаника била је тотална парентерална исхрана. У групи са некрозом панкреаса највећи број испитаника имао је неку врсту нутритивне подршке и то у највећем броју комбиновану ентералну и парентералну исхрану, док су следећи по учесталости били испитаници са тоталном парентералном исхраном: графикон 59.

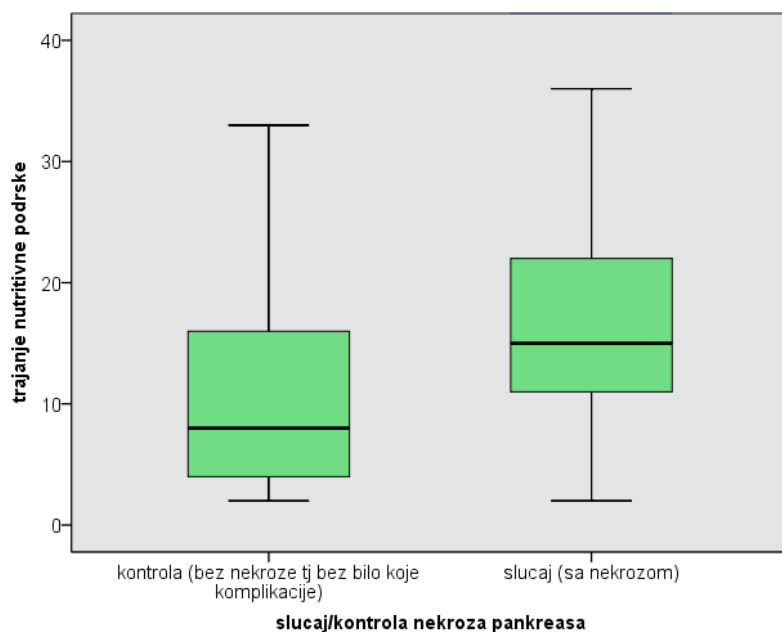
Графикон 59.

Исхрана пацијента и некроза панкреаса



Графикон 60.

Трајање нутритивне подршке и некроза панкреаса



Посматрано у односу на некрозу уочена је статистички значајна разлика у трајању нутритивне подршке: табела 36. Испитаници са некрозом панкреаса имали су потребу за статистички значајно дужом нутритивном подршком: графикон 60.

Табела 37. Врста и доза антибиотика

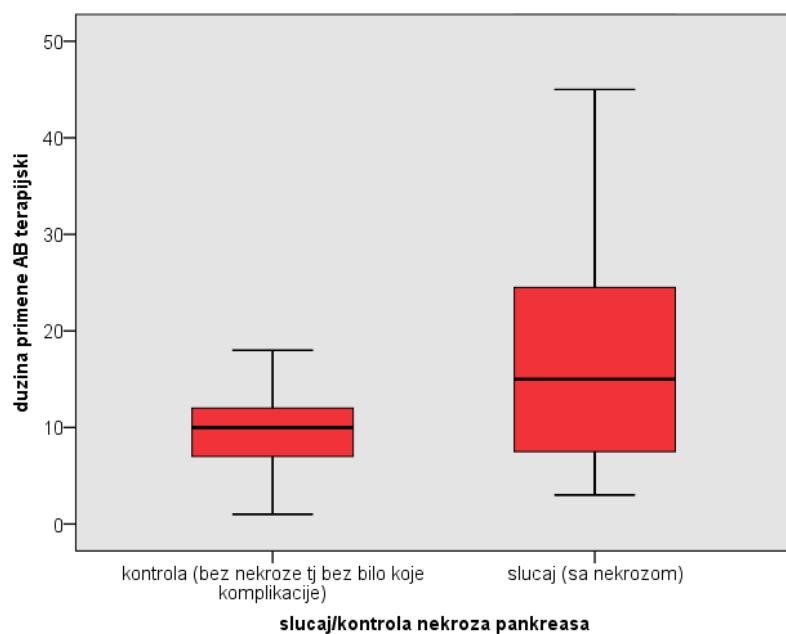
Посматрани параметри ($X \pm SD$ (Med, min-max))/n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Врста терапијски примењеног антибиотика	Карбапенем	15 (28,8%)	13 (41,9%)	^a p=0,326
	Ванкомицин +/- метронидазол	1 (1,9%)	1 (3,2%)	
	Пеницилин +/- метронидазол	24 (46,2%)	13 (41,9%)	
	Флуорохинолон +/- метронидазол	1 (1,9%)	2 (6,5%)	
	Остало	5 (9,6%)	0 (0,0%)	
	Није дат антибиотик	6 (11,5%)	2 (6,5%)	
Доза антибиотика примењеног терапијски	Већа од дефинисане дневне дозе	5 (10,6%)	6 (20,7%)	^a p=0,226
	Мање или једнако од дефинисане дневне дозе	42 (89,4%)	23 (79,3%)	
Дужина примене антибиотика терапијски		10,86±5,74 (10; 1-28)	21,21±21,88 (15; 3-106)	^b p=0,025*

* статистички значајна разлика; ^a χ^2 -test; ^bMann WhitneyU test

Вредности параметара врсте терапијски примењеног антибиотика и доза антибиотика примењеног терапијски се нису статистички значајно разликовале посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса: табела 37. Посматрано у односу на некрозу, уочена је статистички значајна разлика у дужини примене антибиотске терапије терапијски: табела 37. Анализом добијене разлике, уочавамо статистички значајно дужу примену антибиотске терапије у групи испитаника са некрозом: графикон б1.

Графикон 61.

Дужина примене антибиотика терапијски и некроза панкреаса



Вредности параметра примена крви и/или деривата крви се није статистички значајно разликовала посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса: табела 38.

Табела 38. Примена крви и крвних деривата

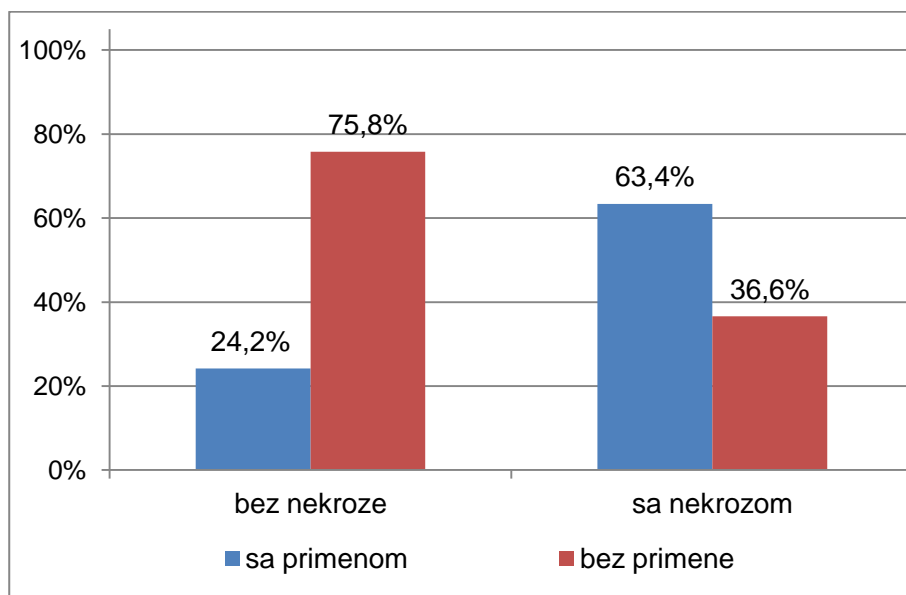
Посматрани параметри n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Примена крви и/или деривата крви	Да	23 (25,3%)	16 (39,0%)	^a p=0,109
	Не	68 (74,7%)	25 (61,0%)	
Примена албумина	Да	22 (24,2%)	26 (63,4%)	^a p=0,000*
	Не	69 (75,8%)	15 (36,6%)	

* статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Између испитаника са и без некрозе уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са применом албумина: табела 38. У групи без некрозе је било више испитаника без примене албумина, него испитаника са применом албумина, док је у групи испитаника са некрозом било више испитаника са применом албумина, него испитаника без примене албумина: графикон 62.

Графикон 62.

Примена албумина и некроза панкреаса



Није уочена статистички значајна разлика у примени лекова који инхибишу стварање HCL-а, панкреасних ензима и примени инсулина између испитаника са и без некрозе панкреаса: табела 39.

Табела 39. Примена остале терапије

Посматрани параметри n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
Примена опиоида	Да, меперидин	7 (7,7%)	2 (4,9%)	^a p=0,000*
	Да, други (трамадол, фентанил, морфин)	26 (28,6%)	31 (75,6%)	
	Не	58 (63,7%)	8 (19,5%)	
Примена лекова који инхибишу стварање HCL-а	Да, IPP	35 (38,5%)	18 (43,9%)	^a p=0,776
	Да, H2 блокатори	44 (48,4%)	19 (46,3%)	
	Не	12 (13,2%)	4 (9,8%)	
Примена соматостатина/октреотида	Не	91 (100,0%)	39 (95,1%)	^a p=0,034*
	Да	0 (0,0%)	2 (4,9%)	
Примена панкреасних ензима	Да	15 (16,5%)	8 (19,5%)	^a p=0,671
	Не	76 (83,5%)	33 (80,5%)	
Примена инсулина	Да	45 (49,5%)	22 (53,7%)	^a p=0,655
	Не	46 (50,5%)	19 (46,3%)	

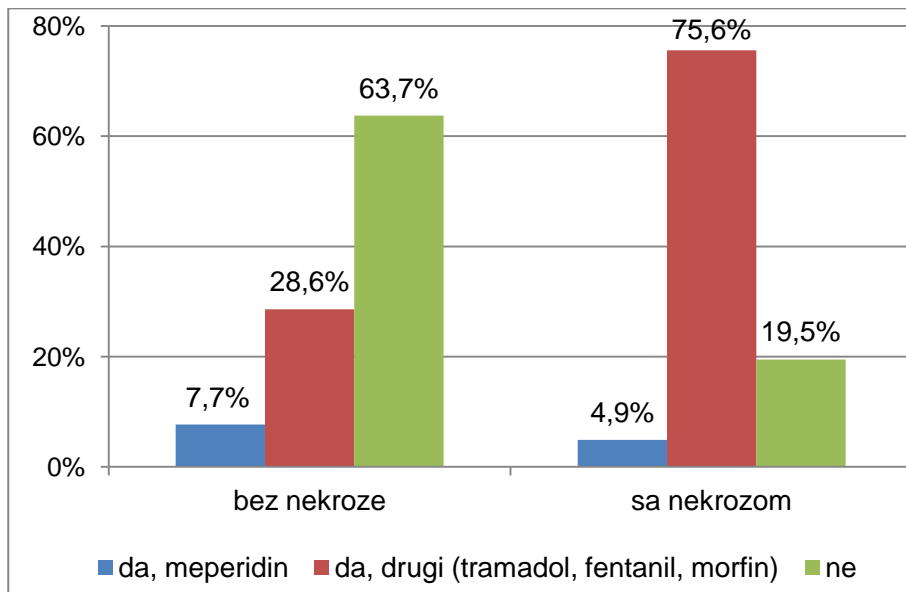
* статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Између испитаника са некрозом и без некрозе панкреаса уочена је статистички значајна разлика у односу на примену опиоида, табела 39. Испитаници са некрозом

панкреаса статистички значајно чешће су примали опиоиде, најчешће трамадол, фентанил и морфин, графикон 63.

Графикон 63.

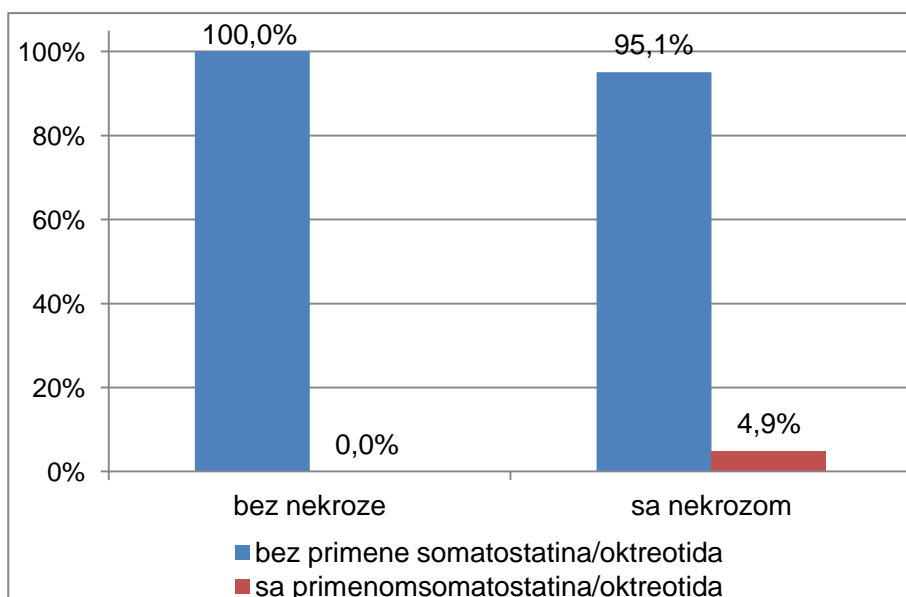
Примена опиоида и некроза панкреаса



Између испитаника са и без некрозе уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са применом соматостатина: табела 39. У групи без некрозе ниједан испитаник није примао соматостатин, док је у групи испитаника са некрозом 4,9% испитаника било на овој терапији: графикон 64.

Графикон 64.

Примена соматостатина/октреотида и некроза панкреаса



Вредности цитокина

Вредности IL-6, мерене првог дана пријема статистички значајно су се разликовале између испитаника са и без некрозе панкреаса код оболелих од акутног панкреатитиса: табела 40. Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су код испитаника са некрозом панкреаса: графикон 65. Статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су у групи пацијената са некрозом панкреаса и трећег дана по пријему: табела 44. Унутар групном анализом запажамо статистички значајно смањење вредности овог цитокина трећег дана у обе групе - са и без некрозе панкреаса: табела 40.

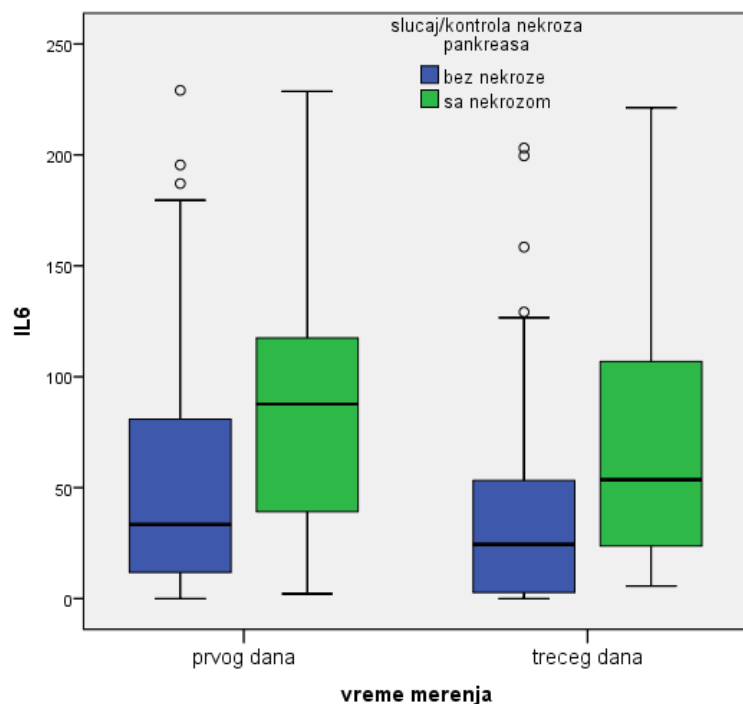
Табела 40. Цитокини

Посматрани параметри (X±SD (Med, min-max))		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
IL-6	1. дана болести	57,39±68,20 (34; 0-300)	95,11±73,46 (88; 2-286)	^a p=0,000*
	3. дана болести	36,99±43,65 (25; 0-203)	70,75±58,17 (59; 6-221)	^a p=0,000*
Значајност		^a p=0,000*	^a p=0,022*	
IL-8	1. дана болести	24,31±31,46 (14; 0-167)	55,51±79,07 (28; 0-381)	^a p=0,002*
	3. дана болести	12,19±31,73 (0; 0-253)	33,44±54,27 (15; 0-287)	^a p=0,000*
Значајност		^a p=0,000*	^a p=0,001*	
IL-10	1. дана болести	32,42±71,17 (6; 0-516)	35,69±33,71 (23; 0-129)	^a p=0,001*
	3. дана болести	32,42±71,17 (0; 0-258)	21,49±28,66 (10; 0-115)	^a p=0,003*
Значајност		^a p=0,000*	^a p=0,011*	
TNF-α	1. дана болести	8,82±32,11 (0; 0-250)	5,73±15,67 (0; 0-87)	^a p=0,888
	3. дана болести	5,68±19,33 (0; 0-117)	6,30±15,43 (0; 0-72)	^a p=0,099
Значајност		^a p=0,009*	^a p=0,733	
EGF	1. дана болести	82,97±78,29 (69; 0-550)	80,87±57,52 (77; 0-291)	^a p=0,728
	3. дана болести	80,60±78,34 (64; 0-467)	65,47±61,48 (58; 0-350)	^a p=0,491
Значајност		^a p=0,196	^a p=0,036*	

* статистички значајна разлика; ^aMann WhitneyU test; ^bt-test

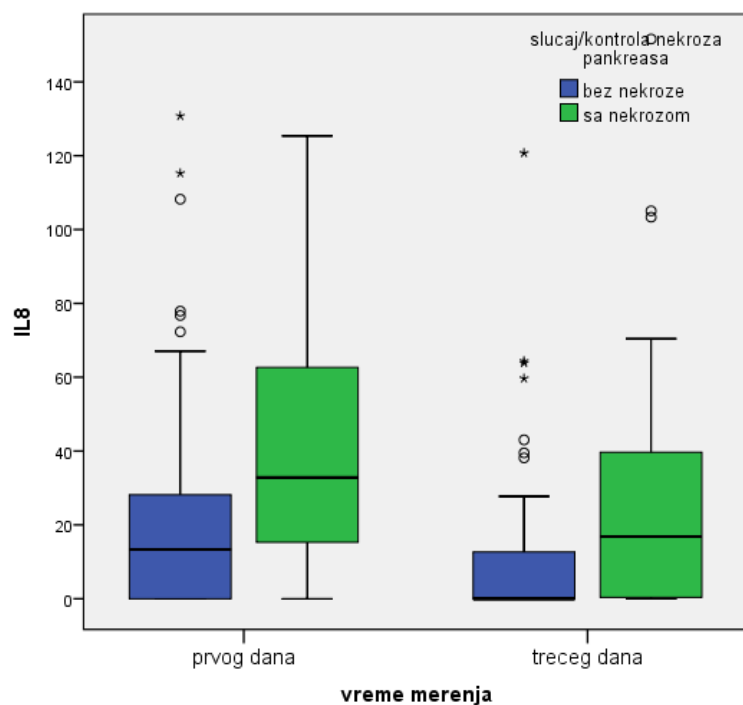
Графикон 65.

IL-6 првог и трећег дана и некроза панкреаса



Графикон 66.

IL-8 првог и трећег дана и некроза панкреаса



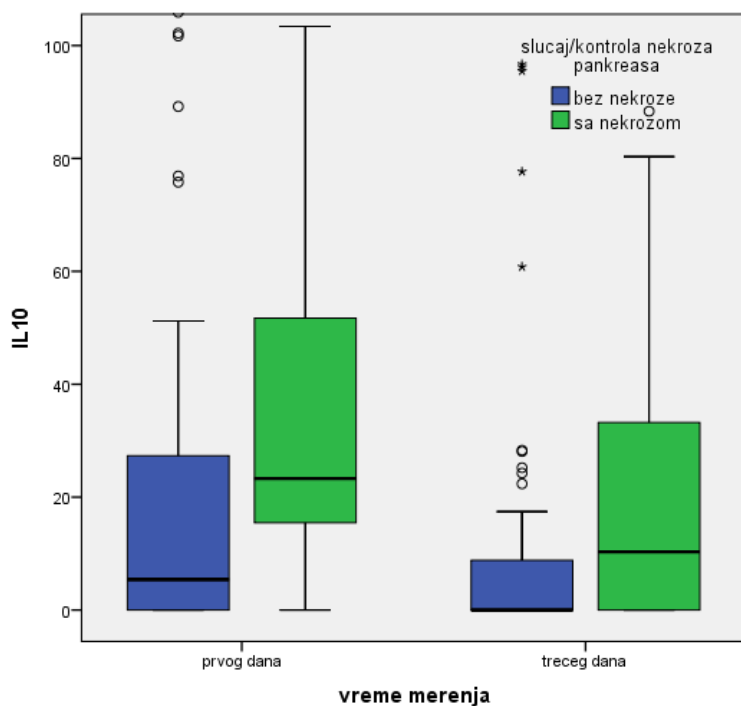
Анализом вредности IL-8, измерених у групи са некрозом панкреаса и групи без некрозе панкреаса, првог и трећег дана по пријему, уочена је статистички значајна разлика и то тако да су у оба времена посматрања веће вредности овог цитокина измерене у групи са некрозом панкреаса: табела 66. И у групи испитаника са некрозом панкреаса и у групи

испитаника без некрозе панкреаса током тродневног периода праћења забележен је статистички значајан пад вредности овог цитокина: графикон 66.

Статистички значајна разлика уочена је и у вредностима IL-10 мерених и првог и трећег дана између анализираних група испитаника: табела 40. У оба посматрана времена мерења статистички значајно веће вредности овог параметра измерене су у групи оболелих са некрозом панкреаса: графикон 67. Унутар групном анализом статистички значајна промена IL-10, запажена је у обе групе испитаника - са и без некрозе панкреаса и то тако да су се вредности овог цитокина, током тродневног периода праћења, статистички значајно смањиле.

Графикон 67.

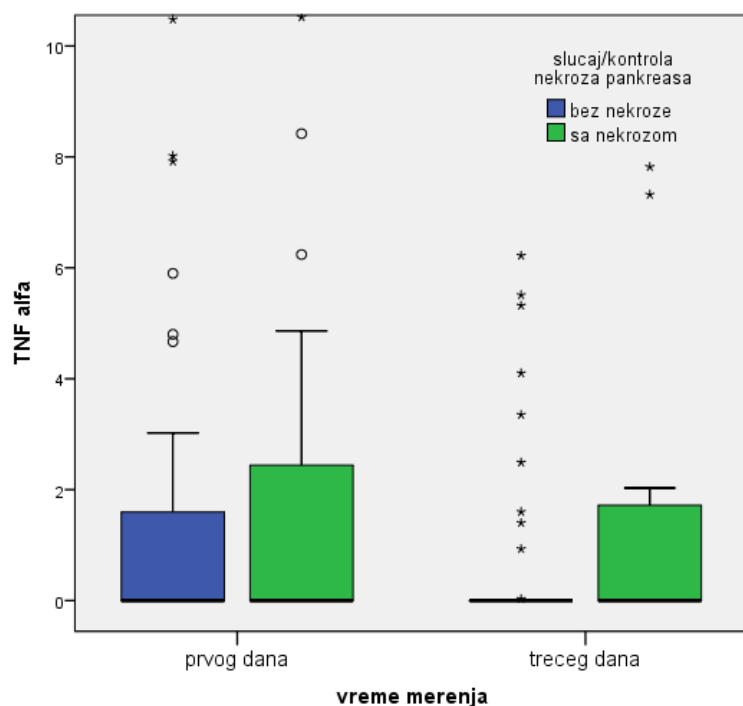
IL-10 првог и трећег дана и некроза панкреаса



Посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика у вредностима TNF- α , ни у првом, ни у трећем мерењу: табела 40. Унутар групном анализом забележено је статистички значајно смањење вредности овог цитокина, током три дана праћења, код испитаника без некрозе панкреаса оболелих од акутног панкреатитиса, док у групи са некрозом панкреаса није дошло до статистички значајне промене вредности овог параметра: графикон 68.

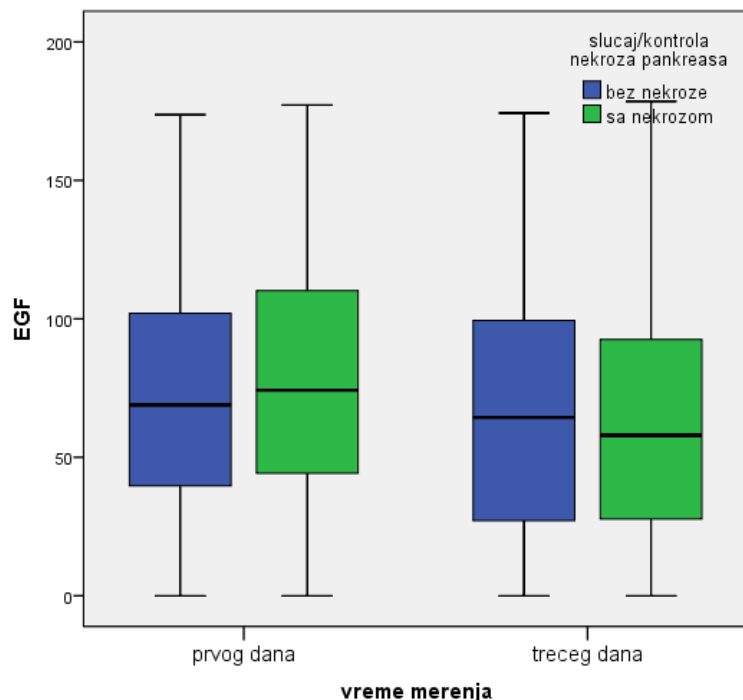
Графикон 68.

TNF- α првог и трећег дана и некроза панкреаса



Графикон 69.

EGF првог и трећег дана и некроза панкреаса



Вредности EGF у групи оболелих са акутним панкреатитисом нису се статистички значајно разликовале посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса ни првог, ни трећег дана мерења: табела 40. Анализом вредности посматраног цитокина између првог и трећег

дана мерења код испитаника са акутим панкреатитисом са и без некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика, док је у групи са некрозом панкреаса забележено статистички значајно смањење овог цитокина: графикон 69.

Појава компликација

Табела 41. Појава компликација

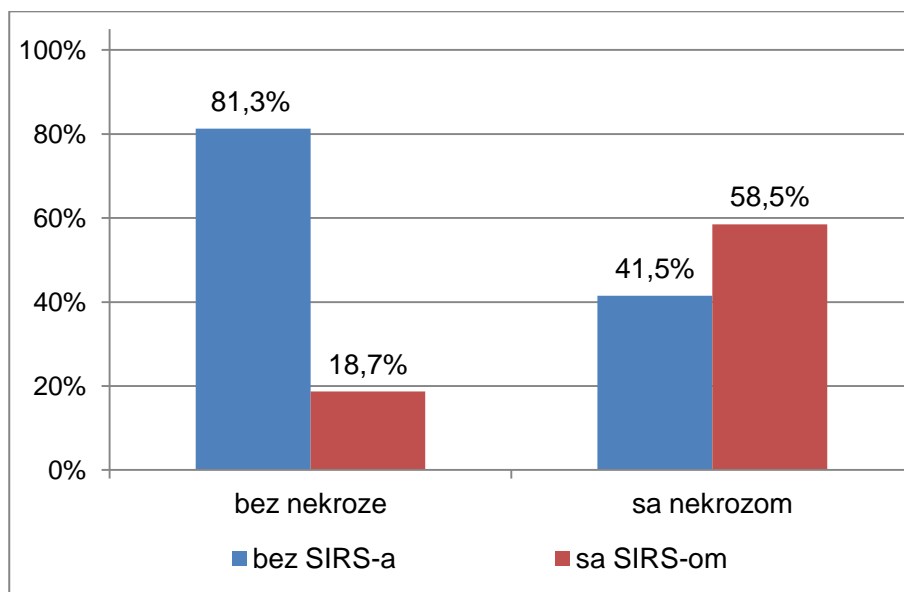
Посматрани параметри n (%)		Некроза панкреаса		Значајност
		Не	Да	
SIRS на пријему у болницу	Без SIRS-а	74 (81,3%)	17 (41,5%)	^a p=0,000*
	Са SIRS-ом	17 (18,7%)	24 (58,5%)	
Инфекција некрозе	Не	91 (100,0%)	31 (75,6%)	^a p=0,000*
	Да	0 (0,0%)	10 (24,4%)	
Инсуфицијенција органа и органских система	без инсуфицијенције	81 (89,0%)	23 (56,1%)	^a p=0,000*
	1 орган/органски систем	8 (8,8%)	11 (26,8%)	
	више органа/органских система	2 (2,2%)	7 (17,1%)	

* статистички значајна разлика; ^aχ²-test

Између испитаника са и без некрозе уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са SIRS-ом на пријему у болницу: табела 41. У групи испитаника са некрозом панкреаса статистички значајно више је било испитаника са SIRS-ом на пријему: графикон 70.

Графикон 70.

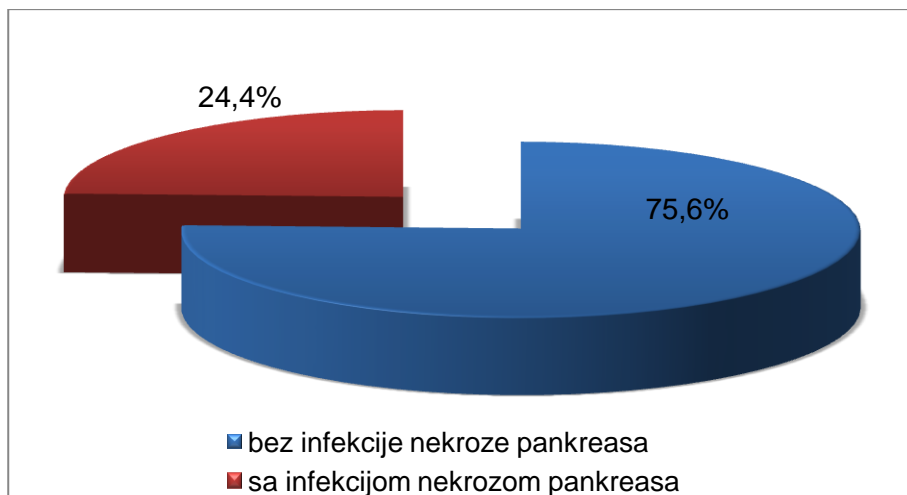
SIRS на пријему у болницу и некроза панкреаса



Уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са и без инфекције некрозе код оболелих од акутног панкреатитиса и са некрозом панкреаса: табела 41. У групи испитаника са некрозом 24,4% испитаника било је са инфекцијом: графикон 71.

Графикон 71.

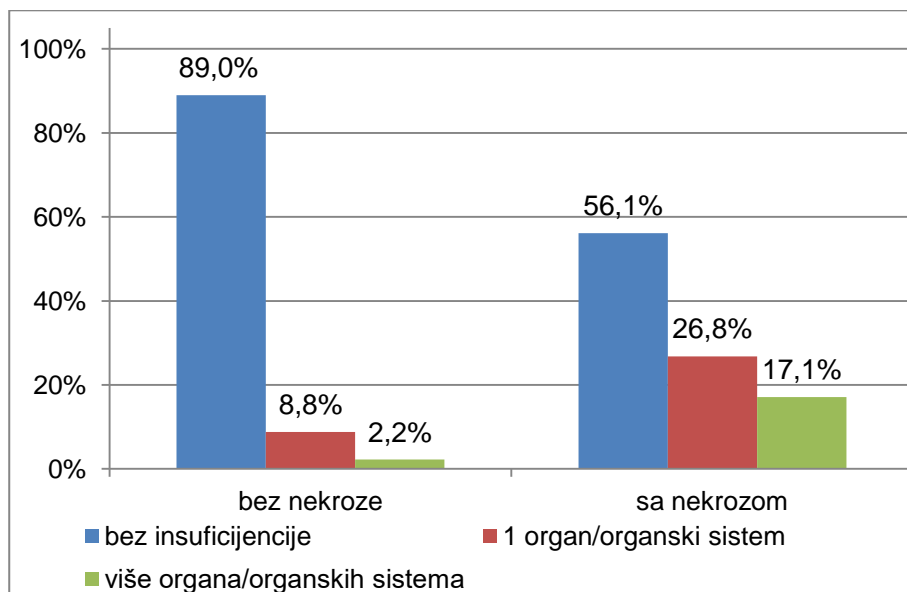
Инфекција некрозе



У групи оболелих са акутним панкреатитисом уочена је статистички значајна разлика у учесталости испитаника са инсуфицијенцијом органа и органских система, посматрано у односу на појаву некрозе панкреаса: табела 41. Испитаници са инсуфицијенцијом једног или више органа/ органских система статистички значајно више су били заступљени у групи пацијента са некрозом панкреаса: графикон 72.

Графикон 72.

Инсуфицијенција органа и органских система и некроза панкреаса



Логистичка регресиона анализа у односу на некрозу панкреаса

Униваријантном регресионом анализом као статистички значајни издвојили су се: тежина панкреатитиса, дијабетес мелитус, CRP, врста венског катетера, APACHE II скор, модификовани GLASGOW скор, Balthasar CT скор, дужина антибиотске профилаксе, дневна доза антибиотика, врста примењених инфузионих раствора, трајање нутритивне подршке, дужина примене антибиотика терапијски, примена албумина, примена опиоида, IL-6 првог дана, IL-6 трећег дана, IL-8 првог дана, IL-8 трећег дана, TNF- α првог дана болести, SIRS, инсуфицијенција органа/органских система: табела 42 а и б.

Табела 42.а Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Тежина акутног панкреатитиса	17,243 (6,649-44,713)	p=0,000*
Старост	1,002 (0,977-1,027)	p=0,887
ВМИ (kg/m ²)	1,027 (0,933-1,130)	p=0,591
Дијабетес мелитус	2,269 (0,995-5,298)	p=0,051*
Хронична бубрежна инсуфицијенција	/	/
Узимање антибиотика последњих месец дана	0,985 (0,285-3,404)	p=0,981
Телесна температура на пријему	0,988 (0,941-1,038)	p=0,628
Диуреза у прва 24 сата по пријему	1,000 (0,999-1,000)	p=0,486
pH артеријске крви на пријему	0,003 (0,000-1,139)	p=0,055
Бикарбонати на пријему	1,012 (0,987-1,038)	p=0,350
Парцијални притисак O ₂ на пријему	0,963 (0,856-1,082)	p=0,523
Парцијални притисак CO ₂ на пријему	0,778 (0,505-1,198)	p=0,254
CRP на пријему	1,009 (1,005-1,013)	p=0,000*
Број леукоцита на пријему	1,014 (0,970-1,060)	p=0,543
Концентрација хемоглобина на пријему	1,017 (0,997-1,038)	p=0,096
Хематокрит на пријему	1,021 (0,972-1,073)	p=0,398
Гликемија на пријему	1,055 (0,953-1,167)	p=0,305
Уреа у серуму на пријему	1,033 (0,994-1,072)	p=0,096
Креатинин у серуму на пријему	1,003 (0,998-1,009)	p=0,248
Прокалцитонин на пријему	1,006 (0,981-1,031)	p=0,657
Врста венског катетера	6,747 (2,976-15,295)	p=0,000*
APACHE II скор већи од 8 у 24-48 сати	2,811 (1,278-6,182)	p=0,010*
BISAP скор већи од 3 у прва 24 сата	2,667 (0,967-7,356)	p=0,058
RANSON скор већи од 3 у 48 сати	2,057 (0,936-4,520)	p=0,073
Модификовани GLASGOW скор већи од 3 у 48 сати	2,318 (1,074-5,003)	p=0,032*
Balthasar CT скор једнак/већи од 3 3.-10. дана	2,396 (1,105-5,194)	p=0,027*
SOFA скор у 72 сата по пријему	1,188 (0,998-1,414)	p=0,053

Профилактичка примена антибиотика	2,165 (0,984-4,764)	p=0,055
Дужина антибиотске профилаксе	1,079 (1,002-1,162)	p=0,044*
Врста профилактички примењеног антибиотика	1,367 (0,926-2,018)	p=0,115
Дневна доза профилактички примењеног антибиотика	2,066 (1,127-3,785)	p=0,019*
Примена NSAИЛ- а	0,818 (0,341-1,960)	p=0,652
Врста примењеног NSAИЛ- а	0,958 (0,723-1,270)	p=0,765
Дужина примене NSAИЛ- а у данима	1,021 (0,984-1,059)	p=0,265
Дневна доза NSAИЛ- а	0,762 (0,365-1,591)	p=0,469
Примена инфузионих раствора	8,040 (3,327-19,432)	p=0,000*
Дневна надокнада течности у првих 7 дана	0,447 (0,171-1,172)	p=0,101
Врста примењених кристалоидних раствора	/	/
Исхрана пацијента	1,075 (0,885-1,306)	p=0,469
Трајање нутритивне подршке	1,066 (1,005-1,131)	p=0,034*

*статистички значајно

Табела 42. б Униваријантна логистичка регресиона анализа посматраних фактора и исход болести

Посматрани фактори	Преживели/ умрли	
	ExpB (95% CI ExpB)	Значајност
Врста терапијски примењеног антибиотика	0,780 (0,575-1,059)	p=0,111
Дневна доза терапијски примењеног антибиотика	0,456 (0,125-1,660)	p=0,234
Дужина терапијски примењеног антибиотика	1,087 (1,018-1,161)	p=0,013*
Примена крви и/или деривата крви	0,528 (0,241-1,159)	p=0,112
Примена албумина	0,184 (0,083-0,408)	p=0,000*
Примена опиоида	0,331 (0,175-0,627)	p=0,001*
Примена лекова који инхибишу стварање HCL-а	0,817 (0,466-1,432)	p=0,480
Примена соматостатина/октреотида	/	/
Примена панкреасних ензима	0,841 (0,315-2,106)	p=0,672
Примена инсулина	0,845 (0,404-1,768)	p=0,655
Вредност IL-6 1. дана болести	1,007 (1,002-1,012)	p=0,009*
Вредност IL-6 3. дана болести	1,013 (1,005-1,021)	p=0,001*
Вредност IL-8 1. дана болести	1,013 (1,003-1,023)	p=0,009*
Вредност IL-8 3. дана болести	1,014 (1,001-1,026)	p=0,028*
Вредност IL-10 1. дана болести	1,002 (0,996-1,007)	p=0,524
Вредност IL-10 3. дана болести	1,005 (0,995-1,015)	p=0,343
Вредност TNF- α 1. дана болести	0,995 (0,978-1,012)	p=0,009*
Вредност TNF- α 3. дана болести	1,002 (0,981-1,022)	p=0,871
Вредност EGF 1. дана болести	1,000 (0,994-1,005)	p=0,886
Вредност EGF 3. дана болести	0,997 (0,991-1,003)	p=0,338
SIRS на пријему	6,145 (2,721-13,881)	p=0,000*

Инсуфицијенција органа/органских система	3,992 (1,974-8,072)	p=0,000*
--	---------------------	----------

*статистички значајно

Мултиваријантном логистичком регресијом као предиктор појаве некрозе код пацијената са акутним панкреатитисом, у групи фактора који се односи на: степен тежине болести, старост испитаника, присутан коморбидитет и клиничке слике на пријему, издвојили су се: тежина панкреатитиса и вредности CRP-а на пријему и то тако, да су испитаници са тежом формом болести били под 14 пута већим ризиком за појаву некрозе панкреаса, а да се са сваком јединичном променом вредности CRP-а за 0,8% повећавала вероватноћа појаве некрозе: табела 43. У мултиваријантном моделу параметри везани за примену: антибиотске терапије, надокнаде течности, нутритивне подршке и примене опиоида, ниједан од поменутих посматраних фактора није се издвојио као предиктор појаве ове врсте компликације: табела 43. Анализом утицаја вредности цитокина на појаву ове врсте компликације, ниједан од цитокина, издвојен у униваријантном моделу, није испољио свој независан утицај у мултиваријантној анализи: табела 43. У мултиваријантном логистичком регресионом моделу као предиктор појаве некрозе панкреаса код оболелих од акутног панкреатитиса издвојио се SIRS на пријему и то тако да су испитаници са SIRS-ом били под 4,5 пута већим ризиком од појаве ове врсте компликације: табела 43. Појава некрозе панкреаса издвојила се као предиктор појаве инсуфицијенције органа и органских система: табела 43. Наиме, пацијенти са овом врстом компликације били су под три пута већим ризиком за појавом мултиорганске инсуфицијенције.

Табела 43. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа некрозе панкреаса

Посматрани фактори	Преживели/ умрли	
	ExpВ (95% CI ExpВ)	Значајност
Тежина акутног панкреатитиса	14,347 (3,905-52,714)	p=0,000*
CRP	1,008 (1,002-1,014)	p=0,005*
Врста венског катетера	3,409 (0,963-12,067)	p=0,057
APACHE II скор већи од 8 у 24-48 сати	0,477 (0,131-1,739)	p=0,262
Модификовани GLASGOW већи од 3 у 48 сати	0,588 (0,150-2,307)	p=0,446
Balthasar скор \geq од 3 3.-10. дана	0,993 (0,271-3,647)	p=0,992
Дужина антибиотске профилаксе	0,938 (0,677-1,299)	p=0,699
Дневна доза профилактички примењеног антибиотика	2,656 (0,369-19,114)	p=0,332
Примена инфузионих раствора	10,153 (0,977-105,476)	p=0,052
Трајање нутритивне подршке	0,962 (0,867-1,068)	p=0,467
Примена албумина	0,104 (0,010-1,043)	p=0,054
Дужина терапијски примењеног	1,097 (0,971-1,240)	p=0,135

антибиотика		
Примена опиоида	1,376 (0,196-9,657)	p=0,748
Вредност IL-6 1. дана болести	1,003 (0,997-1,009)	p=0,264
Вредност IL-6 3. дана болести	1,008 (0,999-1,017)	p=0,074
Вредност IL-8 1. дана болести	1,006 (0,995-1,017)	p=0,289
Вредност IL-8 3. дана болести	1,003 (0,990-1,017)	p=0,647
SIRS на пријему	4,539 (1,916-10,753)	p=0,001*
Инсуфицијенција органа/органичких система	2,955 (1,450-6,024)	p=0,003*

*статистички значајно

Табела 44. Валидност коришћења CRP-а у клиничкој процени појаве некрозе панкреаса

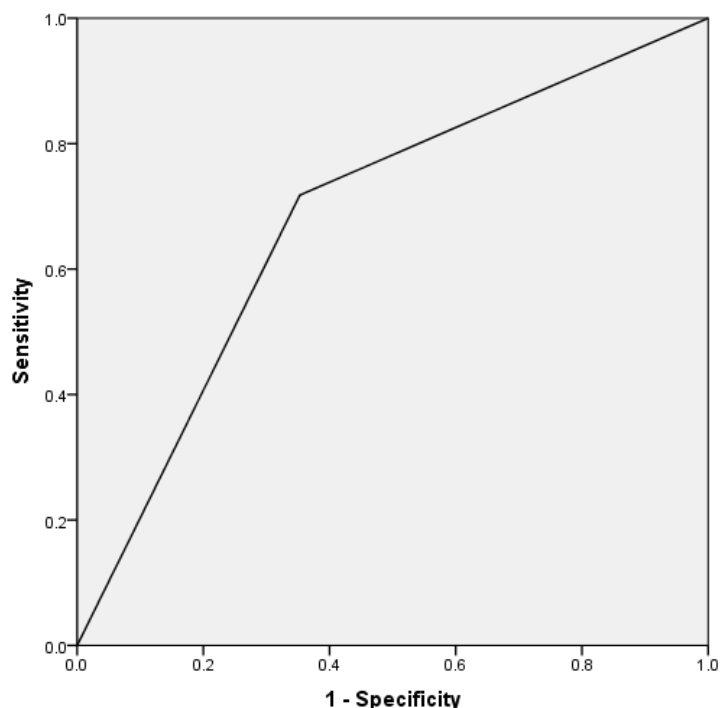
CRP (150 mg/l)	Сензитивност (95% CI)	Специфичност (95% CI)	Значајност	AUC (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
	0,718 (0,551-0,850)	0,647 (0,536-0,748)	0,001*	0,683 (0,581-0,784)	0,483 (0,350-0,618)	0,833 (0,721-0,914)

95% CI-95% интервал поверења; PPV-позитивна предиктивна вредност; NPV-негативна предиктивна вредност, *статистички значајно

Вредност CRP-а, у логистичкој регресионој анализи издвојена је као предиктор појаве некрозе панкреаса. Највећа валидност CRP-а у предикцији појаве некрозе панкреаса код оболелих од акутног панкреатитиса, показана је за вредност CRP-а веће од 150 mg/l. Показатељи валидности коришћења CRP-а у предикцији појаве некрозе панкреаса дати су у табели 44 и графикону 73.

Графикон 73.

Вредност CRP-а у прогнози појаве некрозе панкреаса



5. ДИСКУСИЈА

Акутни панкреатитис је запаљенска болест панкреаса која је повезана са високим ризиком за настанак компликација, као и са високом стопом смртог исхода у случају испољавања тешких облика болести. Бројни фактори могу бити повезани са поменутиим клиничким исходима, а циљ ове студије је био да испита факторе који могу бити повезани са настанком компликација и повећаном смртношћу код пацијената са акутним панкреатитисом, чиме би се створили услови за боље прилагођавање терапије потребама пацијената са овом релативно честом и потенцијално животно угрожавајућом болешћу.

Стопа морталитета код акутног панкреатитиса у нашој студији износила је 14,4%, у односу на укупан број пацијената лечених због акутног панкреатитиса, док је код тешке форме болести тај број износио око 45%, што је углавном у сагласности са резултатима претходно објављених радова. (30, 31) Висока стопа морталитета може се очекивати током прве две недеље од почетка болести, за коју је одговоран SIRS који перзистира најмање 48 сати, као и у каснијим фазама акутног панкреатитиса, што се повезује са настанком компликација акутног панкреатитиса, као што су: некроза и инфекција некрозе или органска инсуфицијенција. (171) У нашој кохорти осам (42,1%) пацијената је умрло током прве две недеље болести. Одређени фактори које смо ми испитивали могу да имају независан утицај на ток болести или да буду повезани са настанком компликација или смртним исходом.

Старост пацијената са акутним панкреатитисом може бити значајан фактор ризика за лош исход болести, укључујући и смртни исход. Мурата је са сарадницима показао да пацијенти старији од 70 година, са удруженим коморбидитетима, имају двоструко већи ризик за настанак смртог исхода. (107) У раду Конга и сарадника постоји значајна разлика у годинама између преживелих и преминулих пацијената са акутним панкреатитисом и то 49,7 наспрам 62,8 година. (172) Испитаници са смртним исходом у нашој студији били су статистички значајно старији од преживелих испитаника, а разлика у годинама између преживелих и умрлих је чак била и већа у односу на претходно поменути студију (60 наспрам 75 година), и са сваком годином старости оболелих од акутног панкреатитиса ризик за настанак смртог исхода је растао за 6% (кориговани OR 1,062 (1,008-1,119), $p=0,025$). Ово се може објаснити тиме да је старост повезана са настанком фиброзе у ткиву панкреаса, што доводи до стриктура и последичне дилатације главног панкреасног вода (173) а описане промене могу допринети тежем току болести и на крају могу да доведу до смртог исхода. Резултати наше студије нису показали значајну разлику између старости пацијената и настанка некрозе панкреаса.

Коморбидитет је препознат као важан фактор ризика код пацијената са акутним панкреатитисом. У нашој студији од 19 умрлих пацијената њих 16 (84,2%) је имало значајан коморбидитет, док 3 (15,8%) пацијента није имало удружене болести. Од удружених болести истичу се кардиоваскуларне болести, где је у групи умрлих - 9 пацијената имало лакши облик, док је 3 пацијента имало умерен/тежи облик овог обољења ($p=0,029$), док су 4 пацијента, који су умрли, имали удружене плућне болести ($p=0,030$). Наши подаци показују да пацијенти, који имају значајан коморбидитет, имају повећан ризик настанка смртог исхода у поређењу са пацијентима који немају значајан коморбидитет. Неколико објављених студија је дошло до истих или сличних закључака. (107, 119, 174) Коморбидитети смањују капацитет виталних органа да компензују повећане потребе ткива које су изазване запаљењем и инфекцијом, што резултује умањењем шансе за преживљавање. Међутим, у појединим радовима има и другачијих резултата, Уомо је са сарадницима дошао до закључка да коморбидитет има само ограничен утицај на ток и исход акутног панкреатитиса и да није у корелацији са морталитетом. (175)

Постоји читав низ система за бодовање које користимо за рано предвиђање тежине, као и за прогнозу тока и исхода акутног панкреатитиса. Најчешће се у свакодневном раду користе следећи скорови: Ranson скор (176), Balthasar CT скор (128) као и BISAP скор. (123) BISAP систем за бодовање на једноставан начин може да предвиди тежину акутног панкреатитиса унутар 24 сата од пријема пацијента, узимајући у обзир следеће параметре: уреа >8.92 mmol/L, године >60 , више од 2 критеријума за SIRS, присуство плеуралног излива. У недавној студији Јанг је са сарадницима закључио да BISAP скор није идеалан појединачан метод за процену тежине акутног панкреатитиса, јер је сензитивност била мала. (177) У другим радовима BISAP скор је био поуздан алат за идентификацију пацијената са високим ризиком за лош исход, иако је сензитивност за морталитет била субоптимална. (178) Међутим, наша студија и неколико других студија показују значајну разлику између BISAP скорa ≥ 3 и настанка смртог исхода код пацијената са акутним панкреатитисом. (179-181) Осим тога, BISAP скор може имати већи значај у односу на Ranson скор, можда зато што користи већу граничну вредност за старост пацијената (60 наспрам 55). У нашој студији пацијенти који су умрли су били много старији од оних који су преживели. Резултати које смо добили нису дали предност једном или другом скору за предвиђање тока и исхода акутног панкреатитиса, јер су статистички значајно веће вредности и Ranson скорa током првих 48 сати по пријему забележене у групи са смртним исходом. Са друге стране, није уочена значајна разлика између ових скорова и групе пацијената код којих се развила некроза панкреаса. Прогноза оболелих од тешке форме акутног панкреатитиса зависи од органске инсуфицијенције, као и од броја захваћених органа или органских система. За

предвиђање настанка органске инсуфицијенције у свакодневном раду користи се доста скорова као што су: APACHE II скор (124), MOD скор (182), SOFA скор (процена секвенцијалног отказивања органа) (131), модификовани Маршал-ов скор (132). SOFA скор је поуздан параметар којим се одређује органска инсуфицијенција, али се може предвидети и ризик од настанка смртог исхода код тешко оболелих пацијената. Код тешких форми акутног панкреатитиса постоји рана појава значајних компликација и системског инфламаторног одговора па овај скор може бити од велике важности лекару, да пацијенте са педвиђеним лошим исходом у првих 24 до 48 сати болести, лечи у једницима интензивне неге са терапијом која може помоћи пацијенту да преживи тешки облик акутног панкреатитиса и превенира настанак смртог исхода. Резултати наше студије показују да SOFA скор може бити добар предиктор настанка смртог исхода код акутног панкреатитиса, јер са порастом вредности SOFA скорa за један поен, вероватноћа могућег смртог исхода расте за 43%, што је слично резултатима показаним у студији Фереире и сарадника, код којих се тај проценат креће и до 50%. (183)

Појава SIRS-a код акутног панкреатитиса у прва 24 сата од почетка болести, као и перзистирање SIRS-a најмање 48 сати, карактеристична је за рану фазу болести, тачније, за прву недељу болести, а ми смо у овој студији испитивали да ли је присуство SIRS-a код пацијената са акутним панкреатитисом на пријему у болницу повезано са током и исходом болести. У студији Викеса и сарадника закључено је да одређивање параметара SIRS-a током првог дана хоспитализације може бити значајан показатељ тока болести, јер су скоро сви пацијенти са тешком формом акутног панкреатитиса имали SIRS током првог дана хоспитализације, док су сви пацијенти без SIRS-a у наведеном периоду, увек имали лаку форму болести. (184) Наши резултати показују да је постојала значајна разлика између присуства SIRS-a на пријему у болницу и настанка смртог исхода, тачније, у групи умрлих било је више пацијената са SIRS-ом него у групи преживелих пацијената са акутним панкреатитисом (сирови OR 8,919 (2,942-27,032), $p=0,000$). Показана је и значајна разлика између SIRS-a на пријему и настанка некрозе панкреаса, тако да се SIRS показао као добар предиктор настанка некрозе панкреаса, јер пацијенти, који су имали SIRS на пријему, били су под четири и по пута већим ризиком за настанак ове врсте компликације (кориговани OR 4,539 (1,916-10,753), $p=0,001$).

Бол је један од главних симптома акутног панкреатитиса. Шири се око трбуха као „стегање каиша“ и пацијенти могу да осете веома интензиван бол. У лечењу акутног панкреатитиса аналгезија има важну улогу у ублажавању стреса и умањења шанси за развој шока. Међутим, избор аналгетика је веома важан. У нашој студији примена опиоидних аналгетика за ублажавање болова, посебно трамадола и/или морфин била је статистички

значајно заступљенија код пацијента који су имали некрозу панкреаса и пацијената који су умрли, у односу на пацијенте без некрозе и на пацијенте који су преживели акутни панкреатитис. Опиоиди могу да доведу до спазма Одијевог сфинктера и да смање отицање жучи и панкреасног сока, погоршавајући ток акутног панкреатитиса. Наши резултати се не поклапају са другим студијама, које нису описале штетно дејство опијата код пацијената са акутним панкреатитисом, што се може објаснити високим различитостима у дозирању ових лекова за ублажавање болова у наведеним студијама. (146, 185)

Постоји широко распрострањена контроверза о ефектима профилактичке примене антибиотика код акутног панкреатитиса. Иако неке студије нису показале корисне ефекте антибиотске профилаксе (116), већина објављених података фаворизује профилактичку примену антибиотика код пацијената са акутним панкреатитисом који развијају некрозу (151), јер некротично ткиво у великој мери повећава ризик од настанка инфекције. (152) Актуелни интернационални водич за лечење акутног панкреатитиса не препоручује давање антибиотске профилаксе за превенцију инфективних компликација код акутног панкреатитиса. (186) У нашој студији 64% пацијената, који су умрли, имали су некрозу панкреасног ткива, док је само 57% пацијената у овој групи добило антибиотску профилаксу. Дакле, један од разлога зашто су неки од пацијената у оквиру ове групе умрли, могао би бити недостатак заштите некротичног ткива од инфекције. Са друге стране, међу преживелима, чак 58% пацијената је примило антибиотску профилаксу, што је могло да помогне, да скоро 26% пацијената са некрозом избегне инфекцију и смртни исход. Наши резултати нису показали статистички значајну разлику примене антибиотске профилаксе, као ни врсте примењеног антибиотика или дужине давања профилактички примењеног антибиотика, између група преживелих и умрлих пацијената са акутним панкреатитисом, као ни између група пацијената са и без некрозе панкреаса. Сигурно је да рутинска антибиотска профилакса код свих пацијената са акутним панкреатитисом није оправдана (150), али лекари клиничари треба да буду на опрезу код пацијената са некрозом панкреаса и са тешком формом болести, који би могли да имају корист од антибиотске профилаксе, посебно код акутног панкреатитиса билијарне етиологије, с обзиром да се резултати појединих објављених студија и актуелних интернационалних препорука значајно разликују.

За постизање адекватне перфузије микро и макроциркулације панкреаса, у циљу превенције настанка некрозе панкреаса, као и због превенције настанка интестиналне исхемије у иницијалном лечењу акутног панкреатитиса, од велике важности је рана агресивна интравенска надокнада течности, јер долази до губитка циркулаторног волумена, било због губитака у трећи простор, било због губитака у виду повраћања или знојења. Хемоконцентрација може довести до стазе, тромбозе и исхемије ткива панкреаса, што

последично доводи до настанка некрозе панкреасног ткива. Потреба за течностима у акутном панкреатитису је повећана због секвестрације течности, као и због ниског периферног тонуца крвних судова. За надонкаду течности од велике важности је правиан избор врсте течности, као и количине која ће се иницијално ординирати, што може значајно утицати на смањење морбидитета и морталитета код акутног панкреатитиса. (138, 139) На првом месту, препорука је да се дају кристалоидни раствори, што доказују и резултати многих студија које су се бавиле овом темом. (187) Према Гангу и сарадницима пацијенти који су добијали кристалоиде или комбинацију кристалоида и колода имали су подједнаку шансу за настанак смртог исхода (188), док резултати студије Мајбарга и сарадника нису нашли значајност у настанку смртог исхода код пацијента који су примали кристалоиде и колоиде (раствор хидроксиетил скроба). (189) Пацијенти у нашој студији су примали 0,9% физиолошки раствор, раствор Рингер лактата и 5% глукозу као кристалоидне растворе, али и комбинацију кристалоидних и колоидних раствора (раствор желатина и хидроксиетил скроба). Резултати наше студије су у сагласности са последњим препорукама, с обзиром да су наши пацијенти лечени због акутног панкреатитиса, који су у терапији имали само кристалоидне растворе били под осам пута мањим ризиком за настанак смртог исхода у односу на пацијенте којима су током лечења ординирани и кристалоидни и колоидни раствори. Посматрајући резултате у нашој студији, постоји значајна разлика примене инфузионих раствора између група пацијената без некрозе панкреаса и са некрозом панкреаса, тако да је у групи оболелих са некрозом панкреаса више примењивана комбинација кристалоида и колоида (HES и/или желатин), него у групи без некрозе. Осим врсте инфузионог раствора, важна је и количина инфузионих раствора коју пацијенти иницијално приме, па је у студији Гарднера и сарадника показано да су пацијенти који нису добили рану агресивну терапију инфузионим растворима били под већим ризиком од смртог исхода (190), што је у супротности са резултатима студије Мадеире и сарадника који нису пронашли значајност између ране агресивне надокнаде течностима са лошим исходом код акутног панкреатитиса. (191). Ово је у складу и са резултатима наше студије који су показали да није било статистички значајне разлике у количини течности коју су пацијенти са акутим панкреатитисом примили, у односу на појаву смртог исхода, као и у односу на појаву некрозе панкреаса.

Албумин представља најзаступљенији протеин крвне плазме, ствара се у јетри и значајан је за транспорт многих материја путем крвне плазме, као и у одржавању осмотског притиска крвне плазме. Иницијалне вредности албумина на пријему код пацијената са акутним панкреатитисом могу бити од значаја, јер су код пацијената у нашем истраживању забележене статистички значајно ниже вредности овог протеина у групи умрлих у односу на групу преживелих пацијената. Студије које потврђују наше резултате су студије Чена и

сарадника, који су показали да варијације у вредностима албумина у раној фази акутног панкреатитиса, у прва 24 сата болести, могу бити значајан фактор ризика за појаву компликација и лошег исхода код акутног панкреатитиса (192), као и студија Ксуа и сарадника који наводе да инцијално ниске вредности албумина могу бити повезане са настанком компликација и смртог исхода у каснијој фази болести. (193) Албумин се широко примењује у клиничкој пракси и његова примена је често неадекватна, али и даље је контраверза, с обзиром да има ставова који не оправдавају примену албумина ради корекције хипоалбуминемије и корекције циркулишућег волумена у неким стањима, као што су: нефротски синдром, акутни панкреатитис, велике операције и плазмафереза. (194) Код наших пацијената који су на пријему имали ниске вредностима албумина и који су имали потребу за надокнадом овог протеина, уочена је статистички значајна разлика у групи умрлих који су примали албумине (84,2%), док 15,8% пацијената који су умрли због акутног панкреатитиса нису примали албумине, тако да су пацијенти код којих је било потребно давати албумине током лечења били под око девет пута већим ризиком за настанак смртог исхода. Такође, уочена је значајна разлика у групи пацијената са некрозом панкреаса, јер је у овој групи забележена чешћа употреба албумина, него у групи пацијената који нису имали некрозу панкреаса ($p=0,000$). Овакав резултат се може објаснити тиме да, иако имају значајну улогу у организму, примена албумина код одређених стања и критично оболелих пацијената, а посебно код акутног панкреатитиса, још увек није подржана дефинитивним научним доказима, што може довести до конфузије и различитих одлука о примени албумина, па је зато потребно даље истраживање на овом пољу. (194)

Повишене вредности гликемије на пријему могу бити индикатор органске инсуфицијенције и лоше прогнозе код пацијената са тешком формом акутног панкреатитиса, (195) што делимично потврђују и резултати наше студије, у којима је је статистички значајно више пацијената са повишеним вредностима глукозе, било у групи умрлих у односу на групу преживлих пацијената са акутним панкреатитисом ($p=0,043$), док у групи пацијената са некрозом панкреаса није забележена статистичка значајност у односу на вредност гликемије на пријему ($p=0,334$). У студији Ноела и сарадника закључено је да пацијенти са дијабетесом тип 2 имају повишен ризик да добију акутни панкреатитис и обољење билијарног тракта. (196) Иако ендокрини панкреас има главну улогу у регулацији метаболизма глукозе, утицај поремећаја толеранције глукозе на болести егзокриног панкреаса, тачније на акутни панкреатитис, није још увек у потпуности јасан. (197) То се може објаснити блиским анатомским и функционалним односима ендокриног и егзокриног панкреаса, а свака болест која захвати један од ова два дела панкреаса, неминовно ће захватити и други део, па тако акутни панкреатитис може проузроковати настанак дијабетеса, као што и дијабетес може

погоршати ток акутног панкреатитиса. (198) У литератури постоје контраверзни подаци о утицају дијабетеса на прогнозу и исход акутног панкреатитиса. Неколико студија показује да пацијенти са већ дијагностикованим дијабетесом пре појаве акутног панкреатитиса нису под повишеним ризиком за настанак смртног исхода, чак је у студији Шена и сарадника забележен и нижи морталитет код ових пацијената. (199, 200) Није у потпуности разјашњено зашто и како дијабетес може протективно утицати на исход акутног панкреатитиса. Насупрот резултатима већ поменутих студија, према резултатима неколико скоро објављених студија, дијабетес може бити значајан фактор ризика за лош ток болести, и пацијенти са дијабетесом и акутним панкреатитисом су два и по пута у већем ризику за настанак смртног исхода. (197, 201) Ови последњи резултати су у сагласности са нашим резултатима када се посматра смртни исход, јер је статистички значајно више пацијената са дијабетесом, било у групи оних који су умрли (36,8%), у односу на преживеле од акутног панкреатитиса са дијабетесом (13,3%), а дијабетес се показао као фактор ризика у моделу униваријантне логистичке регресионе анализе (сирови OR 2,580 (1,006-6,615), $p=0,048$). Када посматрамо дијабетес као независан фактор ризика за настанак некрозе панкреаса, није добијена статистичка значајност ($p=0,110$). Уочено је да постоји подједнак број пацијената са дијабетесом код којих је настала некроза панкреаса и пацијената са дијабетесом код којих се није развила некроза панкреаса.

Адекватна исхрана је важан део лечења пацијената са акутним панкреатитисом. Последње терапијске препоруке за лечење акутног панкреатитиса дају предност ентералној исхрани, у односу на парентералну исхрану, за коју се сматра да је неопходан фактор како би исход болести био повољан. (143) Према препорукама из 2013. године орална исхрана код предвиђене лаке форме акутног панкреатитиса може бити поново успостављена чим бол у трбуху престане и маркери инфламације се побољшавају, а ентрална исхрана треба да буде примарна терапија код пацијената са предвиђеном тешком формом акутног панкреатитиса који захтевају нутритивну подршку, основне или полимерне ентералне формуле се могу користити у нутрицији код акутног панкреатитиса. Ентералну исхрану код акутног панкреатитиса можемо применити преко назојејуналне или назогастричне сонде, а парентерална исхрана треба да буде друга линије терапије и то једино уколико пацијент не толерише назојејуналну или назогастричну сонду, а нутритивна подршка је неопходна. (186) Пенг је са сарадницима на експерименталном моделу са мишевима показао да рана ентерална исхрана побољшава интестиналну имунску баријеру смањујући бактеријску транслокацију и побољшавајући стопу преживљавања. (202) Неколико студија даје предност ентералној исхрани, у односу на перентералну, код пацијената са акутним панкреатитисом, на пример: у студији Јиа и сарадника пацијенти са ентералном исхраном имали су мању стопу

морталитета, инфекције и инсуфицијенције органа, у односу на групу пацијената који су примали парентералну исхрану (144), а Ванг са сарадницима наводи да ентерална исхрана има повољан утицај на ток акутног панкреатитиса смањењем експресије ендотоксина, појединих проинфламаторних цитокина, као и бактеријске транслокације, док са друге стране, може стимулисати продукцију антиинфламаторних цитокина и повећати мотилитет гастроинтестиналног тракта. (203) Резултати наше студије се делимично поклапају са наведеним студијама и препорукама, јер међу нашим пацијентима, у групи умрлих од акутног панкреатитиса, статистички значајно је било више пацијената са комбинованом ентералном и парентералном исхраном, затим, само са тоталном парентералном исхраном, али и само са ентералном исхраном, путем назогастричне сонде, у односу на групу пацијената који су преживели. У групи пацијената са некрозом панкреаса највећи број испитаника имао је неку врсту нутритивне подршке и то у највећем броју комбиновану ентералну и парентералну исхрану (34%), док су следећи по учесталости били испитаници са тоталном парентералном исхраном (18%), а подједнак број пацијената са некрозом (14,5%) примао је ентералну исхрану путем назојејуналне или назогастричне сонде. ($p=0,000$). Поставља се питање који пут ентералне исхране применити, када је она индикована и која је евентуална предност изабраног пута у односу на остале. Већина аутора је дошла до сличних закључака, а то су да нема значајне разлике у смртности, учесталости инфективних компликација, дигестивних компликација, у постизању енергетског баланса или у дужини хоспитализације болесника са акутним панкреатитисом, код којих је ентерална исхрана спроведена назогастричним или назојејуналним путем. (145, 204, 205) Већина студија потврђује позитиван ефекат ентералне исхране, осим две студије, у којима аутори закључују да нема битне разлике у смањивању инфламаторног одговора, учесталости инфективних компликација и хируршких интервенција, дужини боравка у болници или стопи смртог исхода, (206, 207) као и студија Екервала и сарадника који су дошли до закључка да су пацијенти са раном ентералном исхраном назогастричним путем имали већи проценат компликација (плеурални излив, ателектазе, перипанкреатичне течне колекције), у односу на групу са парентералном исхраном, осим за регулисање вредности глукозе која је била боља у групи која се хранила ентерално. (208) Резултати наше студије су показали да код примене назојејуналне сонде нема статистички значајне разлике између групе преживелих и групе умрлих пацијената због акутног панкреатитиса, док је у групи умрлих значајно више било пацијената који су имали потребу за ентералном исхраном која је ординирана назогастричним путем и ови пацијенти су били под пет и по пута већим ризиком за настанак смртог исхода. Овакве резултате можемо објаснити чињеницом да код болесника у нашој студији ентерална исхрана вероватно није започета код предвиђене тешке

форме болести, што је препорука према последњим водичима, већ код доказане тешке форме, па зато и не чуди што је овај вид ентералне исхране повезан са већим ризиком смртог исхода. Узимајући у обзир резултате које смо добили, као и актуелне водиче за лечење акутног панкреатитиса, ми свакако дајемо предност ентералној исхрани у односу на тоталну парентералну исхрану, а свакако се намеће као потреба да се рана ентерална исхрана започне код сваког пацијента са предвиђеном тешком формом акутног панкреатитиса. Посматрано у односу на некрозу, у нашим резултатима уочена је статистички значајна разлика у трајању нутритивне подршке тако да су испитаници са некрозом панкреаса имали потребу за значајно дужом нутритивном подршком, и то: 15 дана у односу на 8 дана код пацијената без некрозе ($p=0,014$).

CRP је значајан маркер инфламације који се ствара у хепатоцитима, али обично своју максималну вредност остварује до 72 сата од почетка инфламације, а његово повећање је значајно у многим инфламаторним болестима и стањима. У студијама Рауа и Ал-Бахранија показано је да се вредности CRP-а нису значајно разликовале код умрлих и преживелих пацијената са акутним панкреатитисом, што је у складу са резултатима које смо ми добили у овој студији, где је CRP код преживелих износио $141,05 \pm 109,12$ а код умрлих $195,14 \pm 139,78$ ($p=0,101$). (209, 210). За разлику од смртог исхода, резултати које смо добили у овој студији, код пацијената са некрозом панкреаса, дефинишу вредности CRP-а у првих 48 сати од пријема пацијента као значајан предиктор појаве некрозе панкреаса код пацијената са акутним панкреатитисом. У раду Бараускаса и сарадника, вредност CRP-а испод 110 mg/l је била повезана са мањим ризиком од настанка некрозе панкреаса, (211) док су у већини других радова одређене cut-off вредности CRP-а као фактора ризика за настанак некрозе панкреаса од 150 mg/l, (110) што је потврђено и у нашој студији ($p=0,000$), а са сваком јединичном променом вредности CRP-а, за 0,8% се повећавала вероватноћа појаве некрозе.

С обзиром да је акутни панкреатитис инфламаторно обољење, проинфламаторни медијатори се ослобађају из леукоцита и неутрофила, како на почетку болести, тако и током целог тока болести. Сви проинфламаторни цитокини одређивани у овој студији (IL-6, IL-8 и TNF- α) имали су максималне концентрације у серуму првог дана болести код пацијената који су умрли од акутног панкреатитиса, у односу на преживеле. У нашој студији уочена је значајна разлика између концентрација IL-6 и IL-8 и првог и трећег дана од почетка болести код пацијената са смртним исходом код акутног панкреатитиса, као и код пацијената са некрозом панкреаса. У студији Дамбраускаса и сарадника, показано је да су серумске концентрације IL-6 добар предиктор настанка некрозе панкреаса и системских компликација. (91) У више студија истиче се значај одређивања овог интерлеукина који има више концентрације у тешким формама акутног панкреатитиса, али његов предиктивни значај

разликује се од студије до студије. Наши резултати показују значајну разлику у вредностима IL-6 мерене првог дана између преживелих и испитаника са смртним исходом оболелих од акутног панкреатитиса, као и код испитаника са некрозом панкреаса. Значајно веће вредности овог параметра измерене су код испитаника са смртним исходом, као и код пацијената са некрозом панкреаса. Статистички значајно веће вредности овог параметра у групи пацијената са смртним исходом и у групи пацијената са некрозом измерене су и трећег дана по пријему. Унутар групном анализом запажене су значајно смањене вредности овог цитокина трећег дана у групи преживелих пацијената, као и у обе групе пацијената, са некрозом и без некрозе, док у групи пацијената са смртним исходом у току посматраног периода праћења није запажена статистички значајна промена вредности IL-6. У моделу мултиваријантне логистичке регресионе анализе IL-6 се није показао као значајан независан фактор предикције смртог исхода код акутног панкреатитиса или за настанак некрозе панкреаса.

IL-8 је хемокин који привлачи неутрофиле до места запаљења и његове концентрације расту када пацијенти имају тежак облик акутног панкреатитиса, тако да и он може бити добар предиктор настанка компликација и лошег исхода уколико се одређује првог дана од почетка болести, (62, 212) што је слично са резултатима наше студије, где су концентрације овог интерлеукина значајно биле повишене оба дана мерења у групи умрлих пацијената и у групи пацијената са некрозом панкреаса, што је показано у униваријантном моделу логистичке регресионе анализе. Унутар групном анализом запажене су значајно смањене вредности овог цитокина трећег дана у групи преживелих пацијената, као и у обе групе пацијената, са некрозом и без некрозе, док у групи са смртним исходом у току посматраног периода праћења није запажена статистички значајна промена.

TNF- α се ослобађа из оштећених ацинуса панкреаса и других имунских ћелија на месту оштећења панкреаса, такође је задужен и за мноштво других акција (активација простагландина и леукотриена, индукција апоптозе, експресија интегрина, промоција агрегације тромбоцита). У неким студијама показано је да концентрације TNF- α у серуму оболелих корелирају са тешким формама акутног панкреатитиса (213), што ми нисмо у нашем раду потврдили. Посматрајући појаву некрозе панкреаса није уочена статистички значајна разлика у вредностима TNF- α ни у првом, ни у трећем мерењу, а унутар групном анализом, статистички значајно смањење вредности овог цитокина током три дана праћења забележено је код испитаника без некрозе панкреаса ($p=0,009$), док у групи са некрозом панкреаса није дошло до статистички значајне промене вредности овог параметра. Наши резултати показују да су вредности TNF- α у серуму пацијената, који су преживели, биле веће него код оних који су умрли, што је у сагласности са резултатима рада Шурбатовић и

сарадника који су дошли до сличних резултата, а према овим ауторима ниже вредности TNF- α могу бити повезане са лошим исходом код акутног панкреатитиса. (214) Постоји статистички значајно смањење вредности овог интерлеукина током тродневног мерења код наших пацијената који су преживели ($p=0,019$). Концентрације TNF- α су биле најмање у поређењу са концентрацијама осталих мерених интерлеукина, што се може објаснити његовим брзим уклањањем из циркулације. Према нашим резултатима TNF- α није поуздан предиктор смртног исхода код акутног панкреатитиса.

Серумске концентрације IL-10 цитокина који инхибише ослобађање проинфламаторних цитокина из макрофага биле су значајно повишене код наших пацијената који су умрли у односу на преживеле, као и код пацијената код којих је настала некроза панкреаса у односу на пацијенте без некрозе панкреаса. Пецили је са сарадницима приказао другачије резултате, тј. забележио је ниже вредности IL-10 код пацијената са тешком формом акутног панкреатитиса. (83) Међутим, неколико претходних студија са пацијентима са другим обољењима је показало да концентрације IL-10 достижу веће вредности код оних који су умрли (на пример абдоминална сепса или повреда мозга). (215, 216) Уобичајено висока концентрација антиинфламаторног цитокина IL-10 може пратити повећање концентрација проинфламаторних фактора, и може чинити део CARS-а (81) С обзиром да су концентрације IL-10 трећег дана мерења код наших пацијената који су умрли биле ниже од концентрација проинфламаторних цитокина, ово може значити да је CARS у овом периоду тока болести слабији од SIRS-а, што може довести до настанка лошег исхода. До сада је испитивање улоге IL-10 у имунском одговору дало различите резултате и ефикасна терапијска стратегија са овим цитокином још увек није развијена у области инфламаторних болести. (114) Наша је претпоставка да би EGF могао бити још један од фактора укључен у међусобни однос између CARS-а и SIRS-а, јер он има важну улогу у развоју органа и у регенерацији панкреаса након његовог оштећења. Значај EGF је до сада испитиван углавном на анималним моделима у вези са његовом улогом у интестиналној пропустљивости и бактеријској транслокацији, (217) као и у превенцији настанка септичних компликација које могу настати код акутног панкреатитиса. (90) У нашој студији нисмо пронашли значајну разлику између серумске концентрације EGF и смртног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом, као и пацијената са некрозом панкреаса. Међутим, показали смо да су високе концентрације EGF остале стабилне и трећег дана болести код групе пацијената која је преживела, док је код пацијената који су умрли дошло до значајног смањења његове концентрације трећег дана болести.

И даље смо далеко од комплетног разумевања имунског и инфламаторног одговора код акутног панкреатитиса и зато су неопходне студије које ће се у даљим истраживањима фокусирати на узрочну повезаност и механизме дејства бројних медијатора. (218)

Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIL) представљају групу лекова који имају аналгетско и антиперитичко дејство, док у већим дозама остварују и антиинфламаторно дејство. Своје дејство остварују тако што инхибирају активност циклооксигеназе, кључног ензима за синтезу простагландина из арахидонске киселине, који постоји у две изоформе и то као циклооксигеназа-1 (COX-1) и циклооксигеназа-2 (COX-2). У раду Етрица и сарадника на експерименталним моделу са животињама је утврђено да ензим циклооксигеназа-2 има значајну улогу у настанку и тежини акутног панкреатитиса, као и у оштећењу плућа које је повезано са акутним панкреатитисом, (219) а инхибиција овог ензима смањује системски инфламаторни одговор и продукцију проинфламаторних цитокина. (220) Добро је позната улога NSAIL-а у превенцији настанка акутног панкреатитиса након ERCP- а, посебно давањем индометацина ректално пре интервенције. (37, 221) Такође, има радова који доводе у везу примену неких од лекова из групе NSAIL-а са већим изгледом за настанак акутног панкреатитиса. (222, 223) Међутим, у нашем раду нисмо добили значајну разлику код пацијената који су преживели или умрли, као и код оних који су развили некрозу панкреаса или нису имали ову локалну компликацију, а у терапији су примали неки од лекова из групе NSAIL, тако да не можемо да коментаришемо њихов профилактички или штетни значај на ток и исход акутног панкреатитиса у нашој кохорти испитаника.

Системске компликације настају код средње тешке и тешке форме акутног панкреатитиса, а плућне компликације су међу најчешћим и то у виду функционалних (поремећај гасне размене и хипоксија) и морфолошких промена (плеурални излив и консолидација плућа), а оне могу да доведу до настанка акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS). Учесталост плућних компликација код акутног панкреатитиса износи око 30% до 50%. (224) Познато је да активирани трипсин утиче на оштећење крвних судова у плућима и повећава пропустљивост ендотела, а осим тога ослобођена фосфолипаза А2 делује на фосфолипиде који су један од главних састојака плућног сурфактанта. (225) Од свих плућних компликација код акутног панкреатитиса, плеурални излив је заступљен са око 5% до 15%. Механизам настанка плеуралног излива се објашњава на два начина: први је трансдијафрагмална лимфна блокада, а други панкреатикоплеуралне фистуле које настају као последица цурења или дисрупције панкреасног канала или псеудоцисте панкреаса. (225) Присуство плеуралног излива на пријему код пацијената са акутним панкреатитисом се сматра добрим предиктором тешке форме и лошег исхода болести. (109) Наши резултати указују да постоји значајна разлика присуства плеуралног излива и/или консолидације плућа

на пријему са смртним исходом акутног панкреатитиса, јер је у групи умрлих 11 (65%) пацијената имало плеурални излив на пријему ($p=0,005$). Ови резултати потврђују закључке других студија, (109) јер је у каснијем току болести код 12 пацијената дошло до респираторне инсуфицијенције и имали су потребу за механичком респираторном потпором и то осам пацијената до три дана механичке вентилације, а три пацијента дуже од три дана. Потреба за механичком вентилацијом се у мултиваријантном моделу регресионе анализе показала као независтан фактор ризика за смртни исход, јер су пацијенти који су били на механичкој вентилацији били под шест и по пута већим ризиком за настанак смртног исхода.

Соматостатин је полипептидни хормон кога луче делта ћелије (δ -ћелије) ендокриног панкреаса, хипоталамус као и неке неуроендокрине ћелије гастроинтестиналног тракта. Делује као локални хормон, са паракриним дејством и има инхибиторно дејство на стварање панкреасних ензима. Соматостатин или његов аналог октреотид се најчешће примењују код крварења из варикса једњака код цирозе јетре, јер смањује портну хипертензију, као и код фистула гастроинтестиналног тракта, јер смањује продукцију секреције, али и мотилитет гастроинтестиналног тракта. Његова примена код акутног панкреатитиса у циљу смањења лучења панкреасних ензима је и даље контраверзна. Постоје радови који описују да његова примена у лечењу тешке форме акутног панкреатитиса смањује стопу смртности, али нема никакве ефекте на учесталост настанка компликација. (226) У студији Танга и сарадника показано је да примена соматостатина може имати утицај на имунски инфламаторни одговор и тежину акутног панкреатитиса, али нема разлике у настанку смртног исхода. (227) Наши резултати показују да примена соматостатина или његовог аналога октреотида нема значајног утицаја у односу на смртни исход ($p=0,148$), али с друге стране, постоји значајна разлика код пацијената са некрозом панкреаса који су у терапији имали и овај лек. Наиме, око 5% пацијената са некрозом панкреаса је примило соматостатин и то је било статистички значајно ($p=0,034$), у односу на пацијенте који га нису примали. У групи пацијената код којих се није развила некроза панкреаса није било пацијената који су примали соматостатин, па није било могуће урадити логистичку регресиону анализу, како би евентуално доказали и предиктивни значај овог фактора. Потребна су даља испитивања о његовом значају или штетном дејству на ток и исход акутног панкреатитиса, али свакако препоручујемо опрез приликом давања соматостатина или његовог аналога октреотида пацијентима са акутним панкреатитисом имајући у виду контраверзне резултате у литератури.

Ова студија има неколико ограничења које треба узети у обзир приликом тумачења њених резултата. Као прво, студија је уницентрична, што може повећати могућност пристрасности истраживача током извођења студије. Као друго, нисмо били у могућности да меримо концентрације цитокина након трећег дана болести, па зато није могао бити урађен

цео профил експресије цитокина. Урађена је ретроспективна опсервациона студија, узорци крви за одређивање концентрације цитокина су узимани проспективно, али су подаци из историја болести пацијената уношени ретроспективно, па су неки подаци недостајали. И на крају, ова студија има довољну, али скромну статистичку снагу, због релативно малог броја пацијената са компликацијама и смртним исходом код акутног панкреатитиса (19 пацијената са смртним исходом и 41 пацијент са некрозом панкреаса). Имајући у виду горе поменуто, као и чињеницу да смо ми само идентификовали значајну повезаност између појединих фактора и настанка компликација или смртог исхода код акутног панкреатитиса, ова студија се може узети у обзир за стварање хипотеза за будућа истраживања, која ће се детаљније бавити узроцима настанка компликација и смртог исхода код акутног панкреатитиса.

6. ЗАКЉУЧАК

У складу са постављеним хипотезама и циљевима студије, као и на основу добијених резултата истраживања, могу се извести следећи најважнији закључци:

1. Најчешћи узрок акутног панкреатитиса била је билијарна калкулоза код око 51% пацијената, а конзумирање алкохола и остали узроци били су скоро подједнако заступљени са око 24% до 25%. Није показана статистичка значајност између повезаности етиолошког чиниоца и настанка компликација или смртог исхода због акутног панкреатитиса.
2. Најчесталија локална компликација акутног панкреатитиса била је некроза панкреаса (31%), затим, псеудоциста (16,7%) и на последњем месту инфекција некрозе панкреаса (7,6%).
3. Око 26% пацијената је имало системске компликације. Пацијенти са системским компликацијама били су под двадесет пута већим ризиком за настанак смртог исхода, а испитаници са инсуфицијенцијом органа/органичких система били су под седам пута већим ризиком за настанак смртог исхода. Пацијенти са некрозом панкреаса били су под три пута већим ризиком од појаве мултиорганске инсуфицијенције.
4. Смртни исход је износио 14,4% од укупног броја пацијената са акутним панкреатитисом, док је код тешке форме акутног панкреатитиса тај број износио око 45%. Већи број пацијената (58%) је умро након друге недеље од почетка болести.
5. Постоји значајна разлика између старости пацијената и удружених коморбидитета са настанком смртог исхода код акутног панкреатитиса. Ризик за настанак смртог исхода растао је за 6% са сваком годином старости оболелих од акутног панкреатитиса. Пацијенти са значајним коморбидитетима, посебно: кардиоваскуларним болестима, плућним болестима и дијабетес мелитусом имају повећан ризик за настанак смртог исхода.
6. Постоји значајна разлика између вредности скорова (Ranson, Balthasar CT, BISAP, APACHE II, модификовани GLASGOW скор и SOFA скор) за рано предвиђање тока и исхода акутног панкреатитиса и настанка компликација и смртог исхода. SOFA скор може бити добар предиктор органске инсуфицијенције и настанка смртог исхода код акутног панкреатитиса, јер, са порастом вредности SOFA скор за један поен, вероватноћа могућег смртог исхода расте за 43%.

7. Пацијенти са акутним панкреатитисом, који су имали параметре за SIRS на пријему, били су под четири и по пута већим ризиком за настанак некрозе панкреаса. Постоји значајна разлика између присуства SIRS-а на пријему и настанка смртног исхода.
8. Постоји значајна разлика између концентрација проинфламаторних цитокина IL-6, и IL-8 и првог и трећег дана од почетка болести, са настанком смртног исхода код акутног панкреатитиса, као и са настанком некрозе панкреаса. TNF- алфа није поуздан предиктор смртног исхода код акутног панкреатитиса или настанка некрозе панкреаса.
9. Постоји значајна разлика између концентрације IL-10, и првог и трећег дана од почетка болести, и пацијената који су умрли у односу на преживеле, као и код пацијената код којих је настала некроза панкреаса у односу на пацијенте без некрозе панкреаса.
10. Не постоји значајна разлика између серумске концентрације EGF и смртног исхода код пацијената са акутним панкреатитисом, као ни пацијената са некрозом панкреаса. Високе концентрације EGF остале су стабилне и трећег дана болести код групе пацијената која је преживела, док је код пацијената који су умрли дошло до значајног смањења његове концентрације трећег дана болести.
11. И даље смо далеко од комплетног разумевања имунског и инфламаторног одговора код акутног панкреатитиса, па зато су неопходне студије које ће се у даљим истраживањима фокусирати на узрочну повезаност и механизме дејства бројних медијатора.
12. Примена опиоидних аналгетика за ублажавање болова, посебно трамадола и/или морфина, била је статистички значајно заступљенија код пацијента који су имали некрозу панкреаса, као и код пацијената који су умрли.
13. Не постоји значајна разлика између примене антибиотске профилаксе, врсте примењеног антибиотика профилактички или дужине давања профилактички примењеног антибиотика и настанка компликација и смртног исхода код акутног панкреатитиса. Неопходан је опрез код пацијената са некрозом панкреаса, тешком формом акутног панкреатитиса, а посебно код акутног панкреатитиса билијарне етиологије, с обзиром да се сматра да је преко 55% билијарних калкулуса инфицирано.
14. Пацијенти лечени због акутног панкреатитиса, који су у терапији имали само кристалоидне растворе, били су под осам пута мањим ризиком за настанак смртног исхода у односу на пацијенте којима су током лечења ординирани и кристалоидни и колоидни раствори. Постоји значајна разлика између примене комбинације кристалоида и колоида (HES и/или желатина) са настанком некрозе панкреаса.
15. Примена албумина за надокнаду циркулаторног волумена и корекцију хипоалбуминемије код пацијената са акутним панкреатитисом је контраверзна и неопходан је опрез, јер пацијенти који су примали албумине су били под око девет пута

већим ризиком за настанак смртног исхода. Постоји значајна разлика између примене албумина и настанка некрозе панкреаса.

16. Постоји значајна разлика између повишених вредности глукозе у крви на пријему и настанка смртног исхода, док ова разлика није значајна у односу на појаву некрозе панкреаса. Дијабетес мелитус у присуству других фактора може бити значајан предиктор смртног исхода, јер су пацијенти са дијабетесом два и по пута у повишеном ризику за настанак смртног исхода код акутног панкреатитиса. Не постоји значајна разлика између дијабетеса и појаве некрозе панкреаса.
17. Ентерална исхрана је метода избора за нутрицију пацијената са акутним панкреатитисом код предвиђене тешке форме болести. Не постоји значајна разлика код примене назојејуналне сонде између преживелих и умрлих пацијената због акутног панкреатитиса, као ни између група са или без некрозе панкреаса. У групи умрлих, значајно више је било пацијената који су имали потребу за ентералном исхраном која је ординирана назогастричним путем, а ови пацијенти су били под пет и по пута већим ризиком за настанак смртног исхода. Постоји значајна разлика између примене парентералне исхране и комбиноване ентералне и парентералне исхране са настанком некрозе панкреаса или смртног исхода код акутног панкреатитиса. Постоји значајна разлика у трајању нутритивне подршке, тако да су испитаници са некрозом панкреаса имали потребу за значајно дужом нутритивном подршком, и то: 15 дана у односу на 8 дана код пацијената без некрозе.
18. CRP у првих 48 сати од пријема може бити значајан предиктор појаве некрозе панкреаса код пацијената са акутним панкреатитисом, уколико су вредности у првих 48 сати изнад 150 mg/l. Са сваком јединичном променом вредности CRP-а за 0,8% се повећавала вероватноћа појаве некрозе. Промене вредности CRP-а у првих 48 сати нису показале значајност у предикцији смртног исхода код акутног панкреатитиса.
19. Не постоји значајна разлика између примене NSAIL код акутног панкреатитиса и настанка некрозе панкреаса или смртног исхода код акутног панкреатитиса.
20. Постоји значајна разлика присуства плеуралног излива и/или консолидације плућа на пријему са смртним исходом код акутног панкреатитиса. Потреба за механичком вентилацијом може бити независтан фактор ризика за смртни исход, јер су пацијенти, који су били на механичкој вентилацији, били под шест и по пута већим ризиком за настанак смртног исхода.

7. ЛІТЕРАТУРА

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. Howard JM, Hess W. History of the Pancreas: Mysteries of a Hidden Organ. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers: 2002
3. Nuland S. Doctors. New York, NY: Alfred A. Knopf: 1988
4. Mettler CC. History of medicine. Philadelphia: Blackiston, 1947:83, 125, 131, 142, 182, 183
5. Capodicasa E. Ruggero Oddi: 120 years after the description of the eponymous sphincter: a story to be remembered. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23(8 Pt 1): 1200-1203
6. Pannala R, Kidd M, Modlin IM. Acute pancreatitis: a historical perspective. Pancreas 2009; 38(4): 355-366
7. Fitz RH. Acute Pancreatitis: a consideration of pancreatic hemorrhage, hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis of disseminated fat necrosis. Boston Med Surg J 1889; 120: 181-235
8. Chiari H. Uber die selbstverdauung des menschlichen Pancreas. Z Heilk 1896; 17: 69-96
9. Opie EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. Johns Hopks Hosp Bull 1901; 12: 182-188
10. Braasch J, Tompkins R. Surgical Disease of the Biliary tract and Pancreas-Multidisciplinary Management, USA: Mosby 1994: 407
11. Stephen J. Pandol. The Exocrine Pancreas, San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences 2010
12. Kumar R, Vyas K, Agrahari N, Kundu J, Jaiswal G. Complete agenesis of the dorsal pancreas: Case report with imaging findings and review of the literature. Malawi Med J 2015; 27(2): 73-74
13. Voldsgaard P, Kryger-Baggesen N, Lisse I. Agenesis of pancreas. Acta Paediatr 1994; 83(7): 791-793
14. Tadokoro H, Takase M, Nobukawa B. Development and congenital anomalies of the pancreas. Anat Res Int 2011; 2011:351217
15. Sandrasegaran K, Patel A, Fogel EL, Zyromski NJ, Pitt HA. Annular pancreas in adults. AJR Am J Roentgenol 2009; 193(2): 455-460
16. Attwell A, Sams S, Fukami N. Diagnosis of ectopic pancreas by endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration. World J Gastroenterol 2015; 21(8): 2367-2373

17. Zippi M, Familiari P, Traversa G, De Felici I, Febbraro I, Occhigrossi G, Severi C. Role of endoscopic sphincterotomy of the minor papilla in pancreas divisum. *Clin Ter* 2014; 165(4):e312-316
18. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition USA: McGraw-Hill Education 2014: 1341-1346
19. Mijač M, Draganić V, Radonjić V. *Anatomija čoveka-abdomen i karlica*. 3. izdanje. Beograd: Savremena administracija, 2005; 125-131
20. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition USA: McGraw-Hill Education 2014: 1346-1349
21. Moynihan B. Acute pancreatitis. *Ann Surg* 1925; 81(1): 132–142
22. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*, 10th edition USA: McGraw-Hill Education 2014: 1351-1361
23. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 56(6 Suppl): 226-230
24. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(5): 539-548
25. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnic I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 956149
26. Głuszek S, Kozieł D. Prevalence and progression of acute pancreatitis in the Świętokrzyskie Voivodeship population. *Pol Przegl Chir* 2012; 84(12): 618-625
27. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993; 34(9): 1255-1260
28. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008; 168(6): 649-656
29. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Stizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143(5): 1179-1187.e1-3
30. Jeyarajah RD, Osman HG, Patel S. Severe acute pancreatitis attacks are associated with significant morbidity and mortality. *Current Problems In Surgery* 2014; 51(9): 370-372
31. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2015; 23(Pt A): 68-74

32. Yeo CJ, Cameron JL: Exocrine pancreas, in Townsend CM et al (eds): Sabiston's Textbook of Surgery. Philadelphia: Saunders, 2000, p 1117
33. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ* 2014; 349: g4859
34. Lankisch PG, Löhr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993; 54(3): 148-155
35. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Bañales JM, Cosme A, Bujanda L. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol* 2013; 19(5): 638-47
36. Gardner TB. Acute pancreatitis. September 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/181364-overview>. Accessed May 2016
37. Elmunzer BJ, Schelman JM, Lehman GA, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422
38. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008; 31(10): 823-837
39. Inayat F, Virk HU, Yoon DJ, Riaz I. Drug-Induced Pancreatitis: A Rare Manifestation of Doxycycline Administration. *N Am J Med Sci* 2016; 8(2): 117-120
40. Vinklerová I, Procházka M, Procházka V, Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55(10): 2977-2981
41. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(2): 143-155
42. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9): 2417-2422
43. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25(8): 689-694
44. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(4): 984-991
45. Dyrła P, Nowak T, Gil J, Adamiec C, Bobula M, Saracyn M. Hereditary pancreatitis. *Pol Merkur Lekarski* 2016; 40(236): 113-116
46. Rebours V, Lévy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012; 44(1): 8-15
47. Saluja A, Saluja M, Villa A, et al. Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization. *J Clin Invest* 1989; 84(4): 1260-1266
48. Saluja A, Hashimoto S, Saluja M, et al. Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis. *Am J Physiol* 1987; 253(4 Pt 1): G508-G516

49. Halangk W, Lerch MM, Brandt-Nedelev B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2000; 106(6): 773-781
50. Saluja AK, Lerch MM, Phillips PA, Dudeja V. Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 249-269
51. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62(1): 102-111
52. Kylänpää ML, Repo H, Puolakkainen PA. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(23): 2867-2872
53. Gukovskaya AS, Vaquero E, Zaninovic V, Gorelick FS, Lulis AJ, Brennan ML, Holland S, Pandol SJ. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 974-984
54. Abdulla A, Awla D, Thorlacius H, Regnér S. Role of neutrophils in the activation of trypsinogen in severe acute pancreatitis. *J Leukoc Biol* 2011; 90(5): 975-982
55. Zheng L, Xue J, Jaffee EM, Habtezion A. Role of immune cells and immune-based therapies in pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144(6): 1230-1240
56. Makhija R, Kingsnorth AN. Cytokine storm in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9(4): 401-410
57. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 1996; 24: 163-172
58. Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17:67
59. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47(4): 546-552
60. Goris RJ. MODS/SIRS: result of an overwhelming inflammatory response? *World J Surg* 1996; 20: 418-421
61. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001; 16(2): 83-96
62. Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care med* 2001; 164: 162-170

63. Digalakis MK, Katsoulis IE, Biliri K, Themeli-Digalaki K. Serum profiles of C-reactive protein, interleukin-8, and tumor necrosis faktor- α in patients with acute pancreatitis. *HPB Surgery* 2009; 1-5
64. Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, et al. Early prediction of organ failure by combined markers in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2005; 92: 68–75
65. Heath DI, Cruiskshank A, Gudgeon M, Jehanli A, Shenkin A, Imrie CW. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34: 41–45
66. Rettally C. A., Skarda S., Garza M. A., Schenker S. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2003; 40(2): 117–149
67. Simovic MO, Bonham MJ, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27: 2662–2665
68. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Zaninovic V, Song M, Sandoval D, Gukovsky S, Pandol SJ: Pancreatic acinar cells produce, release, and respond to tumor necrosis factor- α . Role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1853-1862
69. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem* 1991; 266 (12): 7313–7316
70. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008; 14(41): 6273-6275
71. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock* 2007; 28: 130-140
72. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, Chevali L. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132–144
73. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in acute pancreatitis--lessons from experimental models. *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 431-448
74. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5): 675-684
75. Mirkovic D, Surbatovic M, Filipovic N, Radakovic S. Predictive value of pro- and anti-inflammatory cytokines in assessing severity and outcome of acute pancreatitis. *Jugoslav Med Biochem* 2005; 24(4): 253-257
76. Brivet FG, Emillie D, Galanaud. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian study group on acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27(4): 749-755

77. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008; 29(4): 617-625
78. Mentula P, Kylanpaa ML, Kemppainen E, et al. Plasma antiinflammatory cytokines and monocyte human leucocyte antigen-DR expression in patients with acute pancreatitis. *Scan J Gastroenterol* 2004; 39: 178-187
79. Ni Choileain N, Redmond HP. The immunological consequences of injury. *Surgeon* 2006; 4: 23-31
80. Pietruczuk M, Dabrowska MI, Wereszczynska-Siemiakowska U, Dabrowski A. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5344-5351
81. Smith JW, Gamelli RL, Jones SB, Shankar R. Immunologic responses to critical injury and sepsis. *J Intensive Care Med* 2006; 21: 160-172
82. Fistic E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S, Stimac D. The Role of IL-6, 8, and 10, sTNF α , CRP, and Pancreatic Elastase in the Prediction of Systemic Complications in Patients with Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 282645. doi: 10.1155/2013/282645. Epub 2013 Feb 12
83. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42(7): 1469-1472
84. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T, Devière J. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995; 108(6): 1917-1922
85. Rongione AJ, Kusske AM, Kwan K, Ashley SW, Reber HA, McFadden DW. Interleukin 10 reduces the severity of acute pancreatitis in rats. *Gastroenterology* 1997; 112(3): 960-967
86. Zou WG, Wang DS, Lang MF, Jin DY, Xu DH, Zheng ZC, Wu ZH, Liu XY. Human interleukin 10 gene therapy decreases the severity and mortality of lethal pancreatitis in rats. *J Surg Res* 2002; 103(1): 121-126
87. Papachristou GI, Muddana V, Papachristou DJ, Stello K, Whitcomb DC. Epidermal growth factor serum levels and the 61 G/A polymorphism in patients with acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55(9): 2676-2680
88. Ebert M, Friess H, Buchler MW, Korc M. Differential distribution of human epidermal growth factor receptor family in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2134-2142
89. Warzecha Z, Dembinski A, Konturek PC, Ceranowicz P, Konturek SJ. Epidermal growth factor protects against pancreatic damage in cerulein-induced pancreatitis. *Digestion* 1999; 60: 314-323

90. Liu Q, Djuricin G, Nathan C, Gattuso P, Weinstein RA, Prinz RA. The effect of epidermal growth factor on the septic complications of acute pancreatitis. *J Surg Res* 1997; 69: 171–177
91. Dambrauskas Z, Giese N, Gulbinas A, et al. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(15): 1845-1853
92. P.A. Banks, M.L. Freeman Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2016; 101(10): 2379–2400
93. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-2150
94. Durai R, Ng PC, Razvi A. Acute appendicitis presenting as hyper-amylasemia and testicular pain. *Acta Chir Belg* 2012; 112(1): 69-70
95. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required? *BMJ Open* 2012; 2(5): e001471
96. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012; 49(1): 18-31
97. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(6): 1309-1318
98. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40(6): 1199–1209
99. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012; 262(3): 751-64
100. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; 128(5): 586-590
101. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Leeuwen MS, Horvath KD, Freeny PC, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008; 95(1): 6-21
102. Vege SS, Chari ST. Organ failure as an indicator of severity of acute pancreatitis: time to revisit the Atlanta classification. *Gastroenterology* 2005; 128(4): 1133–1135
103. Bollen TL, Besselink MG, van Santvoort HC, Gooszen HG, van Leeuwen MS. Toward an update of the Atlanta classification on acute pancreatitis: review of new and abandoned terms. *Pancreas* 2007; 35(2): 107–113
104. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004; 53(9): 1340-1344
105. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL, et al.. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis Classification Workgroup, April 2008. <http://www.pancreasclub.com/resources/AtlantaClassification>. Accessed April 8, 2011

106. Greenberger NJ, Toskes PP, Isselbacher KJ: Acute and chronic pancreatitis, in Isselbacher KJ et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994, p 1524
107. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015; 14(4): 422-428
108. Türkoğlu A, Büyük A, Tanrıverdi MH, Gündüz E, Dusak A, Kaplan İ, Gümüş M. The potential role of BMI, plasma leptin, nesfatin-1 and ghrelin levels in the early detection of pancreatic necrosis and severe acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Int J Surg* 2014; 12(12): 1310-1313
109. Raghu MG, Wig JD, Kochhar R, Gupta D, Gupta R, Yadav TD, Agarwal R, Kudari AK, Doley RP, Javed A. Lung complications in acute pancreatitis. *JOP* 2007; 8(2): 177-185
110. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52(6): 273-283
111. Khanna AK, Meher S, Prakash S et al. 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 Surgery* 2013; 2013: 10
112. Dambrauskas Z, Pundzius J, Barauskas G. Predicting development of infected necrosis in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42: 441-449
113. Zhang J, Niu J, Yang J. Interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 in estimating the severity of acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61(129): 215-220
114. Saxena A, Khosraviani S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad AR. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine* 2015; 74(1): 27-34
115. Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(32): 3995-4002
116. Ignatavicius P, Vitkauskiene A, Pundzius J, Dambrauskas Z, Barauskas G. Effects of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2012; 14(6): 396-402
117. Arlt A, Erhart W, Schafmayer C, Held HC, Hampe J. Antibiosis of Necrotizing Pancreatitis. *Viszeralmedizin* 2014; 30(5): 318-324
118. Diculescu M, Ciocîrlan M, Ciocîrlan M, Stănescu D, Ciprut T, Marinescu T. Predictive factors for pseudocysts and peripancreatic collections in acute pancreatitis. *Rom J Gastroenterol* 2005; 14(2): 129-134

119. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, Morteles KJ, Conwell DL, Banks PA. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12): 1098-1103
120. R.F. Theoni. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology* 2012; 262: 751–764
121. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, Schaapherder AF, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009; 96(3): 267-273
122. 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
123. 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: 1698-1703
124. Yeung YP, Lam B, Yip A. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 294-299
125. Fukuda JK, Franzon O, Resende-Filho Fde O, Krueel NF, Ferri TA. Prognosis of acute pancreatitis by PANC 3 score. *Arq Bras Cir Dig* 2013; 26(2): 133-135
126. 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(6): 702-705
127. Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, Barber A, Norman J, Grendell J, Harris HW. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Ann Surg* 2006; 243(3): 380-388
128. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336
129. 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(4): 966-971
130. Morteles KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, Perez A, vanSonnenberg E, Ros PR, Banks PA, Silverman SG. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(5): 1261-1265
131. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe

- organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 707-710
132. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23(10): 1638-1652
133. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (nonscarring pancreatitis): abdominal complications and fate of fluid collections. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 643-649
134. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, Büchler MW. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005; 54(3): 426-436
135. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1070-1076
136. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):302]. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(9): 1400–1415
137. Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R. Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; 25(3): 497-504
138. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, Cox M, Mackenzie T, Robinson S, Burchard PR, Gordon SR, Gardner TB. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(8): 705-709
139. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710-717
140. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639–1644
141. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994; 330(17): 1198-1210
142. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004; 328(7453): 1407
143. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; 23: 336–345
144. Yi F, Ge L, Zhao J *et al*. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012; 51: 523-530

145. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(2): 432-439
146. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrútia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD009179
147. Gülen B, Dur A, Serinken M, Karcıoğlu Ö, Sönmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27(2): 192-196
148. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(4): 1266-1272
149. Meng W, Yuan J, Zhang C, Bai Z, Zhou W, Yan J, Li X. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology* 2013; 13(3): 201-206
150. Jiang K, Huang W, Yang XN, Xia Q. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18(3): 279-284
151. Arlt A, Erhart W, Schafmayer C, Held HC, Hampe J. Antibiosis of Necrotizing Pancreatitis. *Viszeralmedizin* 2014; 30(5): 318-324
152. Nicholson LJ. Acute pancreatitis: should we use antibiotics? *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13(4): 336-343
153. Neff R. Pancreatic pseudocysts and fluid collections: percutaneous approaches. *Surg Clin North Am* 2001; 81(2): 399–403
154. Carolyn S. Dupuis, Veronica Baptista, Giles Whalen, Adib R. Karam, Anupam Singh, Wahid Wassef, Young H. Kim. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointestinal Intervention* 2013; 2(1): 36-46
155. Seewald S, Ang TL, Teng KC, Soehendra N. EUS-guided drainage of pancreatic pseudocysts, abscesses and infected necrosis. *Dig Endosc* 2009; 21(Suppl 1): S61–S65
156. Vosoghi M, Sial S, Garrett B, et al.. EUS-guided pancreatic pseudocyst drainage: review and experience at Harbor-UCLA Medical Center. *MedGenMed* 2002; 4(3): 2
157. Braasch J, Tompkins R. *Surgical Disease of the Biliary tract and Pancreas-Multidisciplinary Management, USA*: Mosby 1994: 495
158. Mier J, León EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173(2): 71–75
159. Rodriguez JR, Razo AO, Targarona J, et al.. Debridement and closed packing for sterile or infected necrotizing pancreatitis: insights into indications and outcomes in 167 patients. *Ann Surg* 2008; 247(2): 294–299

160. Aranda-Narváez JM, González-Sánchez AJ, Montiel-Casado MC, Titos-García A, Santoyo-Santoyo J. Acute necrotizing pancreatitis: Surgical indications and technical procedures. *World J Clin Cases* 2014; 2(12): 840-845
161. Baudin G, Chassang M, Gelsi E, Novellas S, Bernardin G, Hébuterne X, Chevallier P. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute infectious necrotizing pancreatitis: assessment of effectiveness and safety. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(1): 192-199
162. Hollemans RA, van Brunschot S, Bakker OJ, Bollen TL, Timmer R, Besselink MG, van Santvoort HC; Dutch Pancreatitis Study Group. Minimally invasive intervention for infected necrosis in acute pancreatitis. *Expert Rev Med Devices* 2014; 11(6): 637-648
163. Mortelé KJ, Girshman J, Szejnfeld D, et al.. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute necrotizing pancreatitis: clinical experience and observations in patients with sterile and infected necrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192(1): 110-116
164. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG, van Ramshorst B, Boerma D; Dutch Pancreatitis Study Group. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012; 255(5): 860-866
165. Yuan H, Qin M, Liu R, Hu S. Timing of Cholecystectomy for Biliary Pancreatitis in Chinese Patients. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015; 25(4): 368-371
166. Borreca D, Bona A, Bellomo MP, Borasi A, DE Paolis P. Timing of cholecystectomy in acute biliary pancreatitis: is it still reasonable to wait? *Minerva Chir* 2016; 71(1): 31-37
167. Nealon WH, Bawduniak J, Walser EM. Appropriate timing of cholecystectomy in patients who present with moderate to severe gallstone-associated acute pancreatitis with peripancreatic fluid collections. *Ann Surg* 2004; 239(6): 741-749
168. S.T. Fan, E.C. Lai, F.P. Mok, C.M. Lo, S.S. Zheng, J. Wong. Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med* 1993; 328: 228-232
169. J.P. Neoptolemos, D.L. Carr-Locke, N.J. London, I.A. Bailey, D. James, D.P. Fossard. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. *Lancet* 1998; 2: 979-983
170. J.T. Maple, S.O. Ikenberry, M.A. Anderson, V. Appalaneni, G.A. Decker, D. Early, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 731-744
171. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1): 75-90

172. Kong L, Santiago N, Han TQ, Zhang SD. Clinical characteristics and prognostic factors of severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10(22): 3336-3338
173. Petrone MC, Arcidiacono PG, Perri F, Carrara S, Boemo C, Testoni PA. Chronic pancreatitis-like changes detected by endoscopic ultrasound in subjects without signs of pancreatic disease: do these indicate age-related changes, effects of xenobiotics, or early chronic pancreatitis? *Pancreatology* 2010; 10(5): 597-602
174. Akshintala VS, Hutfless SM, Yadav D, Khashab MA, Lennon AM, Makary MA et al. A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. *Pancreas* 2013; 42(8): 1245-1250
175. Uomo G, Talamini G, Rabitti PG, Cataldi F, Cavallera A, Rengo F. Influence of advanced age and related comorbidity on the course and outcome of acute pancreatitis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30(6): 616-621
176. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79-91
177. Yang YX, Li L. Evaluating the Ability of the Bedside Index for Severity of Acute Pancreatitis Score to Predict Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Med Princ Pract* 2016; 25(2): 137-142
178. Gao W Yang, Hong-Xia, Ma, Cheng-En. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(6): 1-15
179. Zheng J, Zhang J, Gao J. Early evaluations of BISAP plus C-reactive protein in predicting the severity of acute pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95(12): 925-928
180. Shabbir S, Jamal S, Khaliq T, Khan ZM. Comparison of BISAP Score with Ranson's Score in Determining the Severity of Acute Pancreatitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25(5): 328-331
181. Yadav J, Yadav SK, Kumar S, Baxla RG, Sinha DK, Bodra P, Besra RC, Baski BM, Prakash O, Anand A. Predicting morbidity and mortality in acute pancreatitis in an Indian population: a comparative study of the BISAP score, Ranson's score and CT severity index. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016; 4(3): 216-220
182. Marshall JC. The Multiple Organ Dysfunction (MOD) Score. *Sepsis* 1997; 1(1): 49-52
183. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14): 1754-1758
184. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Mortelet KJ, Banks PA. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(11): 1247-1251

185. Pezzilli R, Uomo G, Gabbrielli A, Zerbi A, Frulloni L, De Rai P et al. ProInf-AISP Study Group. A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39(9): 838-846
186. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines.. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13(4 Suppl 2) :e1-15
187. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Current controversies in fluid resuscitation in acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2012; 41(6): 827-834
188. Gang Zhao, Jun-Gang Zhang, He-Shui Wu, Jin Tao, Qi Qin, Shi-Chang Deng, Yang Liu, Lin Liu, Bo Wang, Kui Tian, Xiang Li, Shuai Zhu, Chun-You Wang Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(13): 2044-2052
189. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367(20): 1901-1911
190. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Levy MJ, Sarr MG Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009; 9(6): 770-776
191. de-Madaria E. Latest advances in acute pancreatitis *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 Suppl 1: 98-101
192. Chen Y, Zhang ZW, Wang B, Yin WH, Zuo YY, Kang Y, Liu J. Relationship between early serum albumin variation and prognosis in patients with severe acute pancreatitis treated in ICU]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013; 44(2): 237-241
193. Xue P, Huang ZW, Li YH, Guo J, Wang ZC, Zhao JL, You Z. Clinical study on severe acute pancreatitis associated with hypoalbuminemia in early stage. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2005; 3(6): 443-445
194. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, Ricci CS, Tufoni M, Bernardi M. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013; 24(8): 721-828
195. Zhang XY, Lin ZQ, Xue P, Xia Q. Clinical study on different admission serum glucose levels in patients with severe acute pancreatitis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013; 44(6): 974-977
196. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 834–838
197. Kikuta K, Masamune A, Shimosegawa T. Impaired glucose tolerance in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(24): 7367-7374

198. Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology* 2009; 9: 351–359
199. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med* 2010; 38: 16–24
200. Shen HN, Lu CL, Li CY. Effect of diabetes on severity and hospital mortality in patients with acute pancreatitis: a national population-based study. *Diabetes Care* 2012; 35: 1061–1066
201. Mole DJ, Gungabissoon U, Johnston P, Cochrane L, Hopkins L, Wyper GM, Skouras C, Dibben C, Sullivan F, Morris A, Ward HJ, Lawton AM, Donnan PT. Identifying risk factors for progression to critical care admission and death among individuals with acute pancreatitis: a record linkage analysis of Scottish healthcare databases. *BMJ Open* 2016; 6(6): e011474
202. Peng L, Wu LG, Li B, Zhao J, Wen LM. Early enteral nutrition improves intestinal immune barrier in a rat model of severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; doi: 10.1002/jhbp.358
203. Wang G, Wen J, Xu L, Zhou S, Gong M, Wen P, Xiao X. Effect of enteral nutrition and ecoinmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013; 183(2): 592-597
204. Chang Y, Fu H, Xiao Y, Liu J. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Critical Care* 2013; 17(3): R118
205. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. Nasogastric Nutrition versus Nasojejunal Nutrition in Patients with Severe Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology Research and Practice* 2016; 2016: 6430632
206. Powell JJ, Murchison JT, Fearon KC, Ross JA, Siriwardena AK. Randomized controlled trial of the effect of early enteral nutrition on markers of the inflammatory response in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2000; 87(10): 1375-1381
207. Doley RP, Yadav TD, Wig JD, Kochhar R, Singh G, Bharathy KG, Kudari A, Gupta R, Gupta V, Poornachandra KS, Dutta U, Vaishnavi C. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP* 2009; 10(2): 157-162
208. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Annals of Surgery* 2006; 244(6): 959–965
209. Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745-754

210. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 26-48
211. Barauskas G, Svagzdys S, Maleckas A. C-reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(2): 135-40
212. Michael K, Digalakis, Iraklis E, Katsoulis, Kalliopi Biliri, Katina Themeli-Digalakis. Serum Profiles of C-Reactive Protein, Interleukin-8, and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Acute Pancreatitis *HPB Surg* 2009 Published online 2010. doi: 10.1155/2009/878490
213. Vonlaufen A, Apte MV, Imhof BA, Frossard JL. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology* 2007; 213: 239-248
214. Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor-alfa levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47(7): 637-43
215. Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M et al. Cytokine profile in severe Gram-positive and Gram-negative abdominal sepsis. *Sci Rep* 2015; 5: 11355
216. Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, Hassan S, Shiu MY, Inaba K et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. *J Neuroinflammation* 2016; 13(1): 40, doi:10.1186/s12974-016-0500-3
217. Chen D, Wang W, Wang J. Epidermal growth factor prevents increased permeability and bacterial translocation in rats with acute pancreatitis. *Chin Med Sci J* 2001; 16(1): 46-48
218. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(5): 507-515
219. Ethridge RT, Chung DH, Slogoff M, Ehlers RA, Hellmich MR, Rajaraman S, Saito H, Uchida T, Evers BM. Cyclooxygenase-2 gene disruption attenuates the severity of acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1311-1322
220. de Almeida JL, Jukemura J, Coelho AM, Patzina RA, Machado MC, da Cunha JE. Inhibition of cyclooxygenase-2 in experimental severe acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2006; 61(4): 301-306
221. Luo H, Zhao L, Leung J, Zhang R, Liu Z, Wang X, Wang B, Nie Z, Lei T, Li X, Zhou W, Zhang L, Wang Q, Li M, Zhou Y, Liu Q, Sun H, Wang Z, Liang S, Guo X, Tao Q, Wu K, Pan Y, Guo X, Fan D. Routine pre-procedural rectal indometacin versus selective post-procedural rectal indometacin to prevent pancreatitis in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a multicentre, single-blinded, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10035): 2293-2301

222. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Association of Meloxicam Use with the Risk of Acute Pancreatitis: A Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 2015; 35(10): 653-657
223. Hung SC, Hung SR, Lin CL, Lai SW, Hung HC. Use of celecoxib correlates with increased relative risk of acute pancreatitis: a case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(10): 1490-1496
224. Takeyama Y. Significance of apoptotic cell death in systemic complications with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2005; 40(1): 1-10
225. Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(44): 7087-7096
226. Sliwińska-Mossoń M, Veselý M, Milnerowicz H. The clinical significance of somatostatin in pancreatic diseases. *Ann Endocrinol (Paris)* 2014; 75(4): 232-240
227. Tang WF, Wang YG, Zhu L, Wan MH, Chen GY, Xia Q, Ren P, Huang X. Effect of somatostatin on immune inflammatory response in patients with severe acute pancreatitis. *J Dig Dis* 2007; 8(2): 96-102