



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Саша Б. Драговић

**Квалитет живота оперативно лечених
пацијената у односу на конзервативно
лечене пацијенте са хроничним
панкреатитисом**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Saša B. Dragović

**Kvalitet života operativno lečenih
pacijenata u odnosu na konzervativno
lečene pacijente sa hroničnim
pankreatitisom**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2023.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Saša B. Dragović

**Quality of life of surgically treated patients
compared to conservatively treated
patients with chronic pancreatitis**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023.

Аутор
Име и презиме: Саша Драговић
Датум и место рођења: 20.04.1972.године, Лебане, Србија
Садашње запослење: Лекар специјалиста хирургије, Одељење за хепатобилијарну и панкреатичну хирургију, Клинике за општу хирургију Војномедицинске академије.
Докторска дисертација
Наслов: „Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом“
Број страница: 95
Број слика, табела и графикана: слика 12, табела 39 и графикана 5
Број библиографских података: 245
Установа и место где је рад израђен: Војномедицинска академија Београд, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.
Научна област (УДК): Клиничка и експериментална хирургија
Коментори: 1. Проф. др Маја Вуловић, професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Анатомија 2. Доц. др Бошко Милев, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 19.02.2019. године
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: број IV-03-385/13 од 14.05.2019. године
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Слободан Јанковић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области <i>Фармакологија и токсикологија</i> и <i>Клиничка фармација</i> , председник; 2. Проф. др Драгче Радовановић , редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област <i>Хирургија</i> , члан; 3. Доц. др Немања Ранчић , виши научни сарадник Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област <i>Фармакологија и токсикологија</i> , члан.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, председник;
2. **Проф. др Драгче Радовановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Доц. др Немања Ранчић**, виши научни сарадник Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан.

Датум одбране дисертације:

Autor
Ime i prezime: Saša Dragović
Datum i mesto rođenja: 20.04.1972.godine, Lebane, Srbija
Sadašnje zaposlenje: Lekar specijalista hirurgije, Odeljenje za hepatobilijarnu i pankreatičnu hirurgiju, Klinike za opštu hirurgiju Vojnomedicinske akademije.
Doktorska disertacija
Naslov: „Kvalitet života operativno lečenih pacijenata u odnosu na konzervativno lečene pacijente sa hroničnim pankreatitisom“
Broj stranica: 95
Broj slika, tabela i grafikona: slika 12, tabela 39 i grafikona 5
Broj bibliografskih podataka: 245
Ustanova i mesto gde je rad izradjen: Vojnomedicinska akademija Beograd, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu.
Naučna oblast (UDK): Klinička i eksperimentalna hirurgija
<p>Komentori:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Maja Vulović, profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, za užu naučnu oblast Anatomija. 2. Doc. Dr Boško Milev, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, za užu naučnu oblast Hirurgija.
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 19.02.2019. godine
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: broj IV-03-385/13 od 14.05.2019. godine
<p>Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Slobodan Janković, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za uže naučne oblasti <i>Farmakologija i toksikologija</i> i <i>Klinička farmacija</i>, predsednik; 2. Prof. dr Dragče Radovanović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast <i>Hirurgija</i>, član; 3. Doc. dr Nemanja Rančić, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast <i>Farmakologija i toksikologija</i>, član ;

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

1. **Prof. dr Slobodan Janković**, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za uže naučne oblasti *Farmakologija i toksikologija* i *Klinička farmacija*, predsednik;
2. **Prof. dr Dragče Radovanović**, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast *Hirurgija*, član;
3. **Doc. dr Nemanja Rančić**, docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast *Farmakologija i toksikologija*, član;

Datum odbrane disertacije:

Author
Name and surname: Saša Dragović
Date and place of birth: 20.04.1972., Lebane, Serbia
Current employment: Military Medical Academy, Surgeon, Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Clinic for General Surgery.
Doctoral Dissertation
Title: Quality of life of surgically treated patients compared to conservatively treated patients with chronic pancreatitis
No. of pages: 95
No. of images, tables and graphs: images 12, tables 39 and graphs 5
No. of bibliographic data: 245
Institution and place of work: Military Medical Academy , University of Defense, Belgrade, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): Clinical and experimental surgery
Mentors: <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. Maja Vulović, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific domain: Anatomy 2. Assistant professor Boško Milev, Assistant professor of Medical Faculty of Military Medical Academy, University of Defense Belgrade, scientific domain: Surgery
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 19.02.2019.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: IV-03-385/13, 14.05.2019.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. Slobodan Janković, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific domain: Pharmacology and Toxicology and Clinical Pharmacy, chairman; 2. Prof. Dragče Radovanović, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific domain: Surgery, member; 3. Ass. Prof. Nemanja Rančić, Ass. Prof. of Medical Faculty of Military Medical Academy, University of Defense Belgrade, scientific domain: Pharmacology and Toxicology, member.
Commission for evaluation and defense of doctoral/artistic dissertation: <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. Slobodan Janković, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific domain: Pharmacology and Toxicology and Clinical Pharmacy, chairman; 2. Prof. Dragče Radovanović, full professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, scientific domain: Surgery, member; 3. Ass. Prof. Nemanja Rančić, Ass. Prof. of Medical Faculty of Military Medical Academy, University of Defense Belgrade, scientific domain: Pharmacology and Toxicology, member.

Date of Dissertation Defense:

Сажетак

Увод: Студија упоређује квалитет живота и интензитет бола оперативно лечених и конзервативно лечених пацијената са хроничним панкреатитисом.

Материјал и методе: Студија је обухватила укупно 50 пацијената, који су подељени у две групе, са по 25 пацијената: група конзервативно-неоперативно лечених пацијената и група хируршки лечених пацијената. Упоредивање квалитета живота пацијената са хроничним панкреатитисом је вршено уз помоћ валидираног стандардизованог упитника *EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L)* и валидираног упитник за процену јачине бола Short form McGill Pain Questionnaire (*SF-MPQ*). Ради се о мултидимензионалним упитницима путем којих се добија квантитативна и квалитативна процена квалитета живота и интензитета бола. Пацијенти су попуњавали упитнике по већ утврђеним критеријумима за сваки упитник појединачно, а статистичка анализа података, добијених након попуњавања упитника, је урађена у статистичком компјутерском програму *PASW Statistics*, верзија 18.

Резултати: Резултати су показали да су пацијенти са хроничним панкреатитисом, који су оперативно лечени, имали бољи квалитет живота у односу на пацијенте лечене конзервативном терапијом. Такође је утврђено да хируршки третирани пацијенти са хроничним панкреатитисом имају мањи интензитет бола, у односу на пацијенте који су конзервативно третирани. Најчешће извођене хируршке процедуре су *Frey* процедура, 8 (32%) и *Roux and Y* процедура, 8 (32%), чинећи заједно две трећине свих процедура 16 (64%). Пронађене су статистички значајне разлике између хируршки и конзервативно лечених пацијената у свих 5 димензија *EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L)* упитника. Постоји статистички значајна разлика аферентне и сензорне компоненте *SF-MPQ* упитника између две праћене групе пацијената.

Закључак: Квалитет живота пацијената који болују од хроничног панкреатитиса је бољи после оперативног лечења у односу на пацијенте који су конзервативно-неоперативно лечени.

Кључне речи: хронични панкреатитис, квалитет живота, интензитет бола, конзервативно лечење, хируршко лечење, упитници, *EQ-5D-5L*, *SF-MPQ*, хирургија панкреаса

Abstract

Introduction: Study compares quality of life and intensity of pain in patients with chronic pancreatitis who had surgical or conservative treatment.

Materials and Methods: A study was performed on 50 patients that were divided into two groups, each with 25 patients: group of conservative-nonsurgically treated patients and a group of surgically treated patients. Comparing of quality of life in patients with chronic pancreatitis was performed using validated standardized questionnaire *EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L)* and validated standardized questionnaire for pain intensity assessment Short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). Both of these are multidimensional questionnaires that provide qualitative and quantitative assessment of pain intensity and quality of life. Patients filled in questionnaires based on determined criteria for each questionnaire and statistical data analysis was performed using *PASW Statistics v.18* software.

Results: Results have shown that patients with chronic pancreatitis that were surgically treated had a better quality of life compared to those treated with conservative therapy. It has also been confirmed that patients with chronic pancreatitis that were surgically treated had experienced lower intensity of pain compared to those treated with conservative therapy. Usually performed surgical procedures were Frey procedure 8 (32%) and *Roux and Y* procedure, 8 (32%), making combined almost 2/3 of all preformed procedures 16 (64%). There were found statistically significant differences between surgically and conservatively treated patients in all 5 dimensions of *EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L)*. There is also statistically significant differences between afferent and sensory component of SF-MPQ questionnaire between two groups of patients.

Conclusion: Quality of life in patients with chronic pancreatitis is better in those who had surgical treatment than in patients that received conservative- nonsurgical treatment.

Key words: chronic pancreatitis, quality of life, intensity of pain, conservative treatment, surgical treatment, questionnaire, *EQ-5D-5L*, *SF-MPQ*, pancreas surgery.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Ембриологија, анатомија, грађа и физиологија панкреаса.....	2
1.1.1. Ембриологија панкреаса.....	2
1.1.2. Анатомија панкреаса.....	3
1.1.3. Грађа панкреаса.....	8
1.1.4. Физиологија панкреаса.....	10
1.2. Врсте панкреатитиса.....	15
1.2.1. Акутни панкреатитис.....	15
1.2.2. Хронични панкреатитис.....	16
1.2.2.1. Дефиниција и класификација хроничног панкреатитиса.....	16
1.2.2.2. Етиологија хроничног панкреатитиса.....	20
1.2.2.3. Патфизиологија хроничног панкреатитиса.....	21
1.2.2.4. Клиничка слика.....	22
1.2.2.5. Дијагностичке методе и одређивање стадијума болести.....	22
1.2.2.6. Терапија хроничног панкреатитиса.....	26
1.2.2.6.1. Конзервативно лечење хроничног панкреатитиса.....	26
1.2.2.6.2. Хируршко лечење хроничног панкреатитиса.....	28
1.2.2.6.2.1. Технике хируршког лечења.....	28
1.2.2.6.2.1.1. Дренажне процедуре.....	28
1.2.2.6.2.1.1.1. Дивалова процедура (Du-Val).....	29
1.2.2.6.2.1.1.2. Пестов – Гилиспи процедура (Puestow and Gillispie).....	29
1.2.2.6.2.1.1.3. Партингтон –Рохелова процедура (Partington and Rochellea).....	29
1.2.2.6.2.1.2. Ресекционе процедуре.....	30
1.2.2.6.2.1.2.1. Дистална панкреатектомија са или без спленектомије.....	30
1.2.2.6.2.1.2.2. Тотална панкреатектомија.....	30
1.2.2.6.2.1.2.3. Дуоденум презервирајућа панкреатектомија.....	30
1.2.2.6.2.1.2.4. Крауш-Виплова дуоденопанкреатектомија (Kausch–Whipple).....	31
1.2.2.6.2.1.2.5. Пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија.....	31
1.2.2.6.2.1.3. Дренажне и ресекционе процедуре.....	32
1.2.2.6.2.1.3.1. Бегерова операција (Beger).....	32
1.2.2.6.2.1.3.2. Фрејова операција (Frey).....	33
1.2.2.6.2.1.3.3. Остале : Берн, Избицки, (Berne , Izbicki).....	34
1.2.2.6.2.1.4. Поступци денервације.....	36
1.2.2.6.2.1.4.1. Неуролиза целијачног плексуса (НЦП)- Спланхницектомија.....	36
1.2.2.7. Нежељени ефекти лечења.....	37
1.3. Процена одговора на лечење	37
1.4. Квалитет живота болесника са хроничним панкреатитисом	38
1.4.1. Начини процене квалитета живота.....	38
1.5. Бол код болесника са хроничним панкреатитисом	39
1.5.1. Начини процене јачина бола.....	41
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА	43
2.1. ЦИЉЕВИ.....	44
2.2. ХИПОТЕЗЕ.....	44
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	45
3.1. СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА.....	46
3.2. ПРОТОКОЛИ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА.....	46
3.3. ПРОЦЕНА ОДГОВОРА НА ТЕРАПИЈУ.....	47
3.4. ИСТРУМЕНТИ МЕРЕЊА.....	47
3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	48

4. РЕЗУЛТАТИ	49
5. ДИСКУСИЈА	71
6. ЗАКЉУЧЦИ	79
7. ЛИТЕРАТУРА	81

1. УВОД

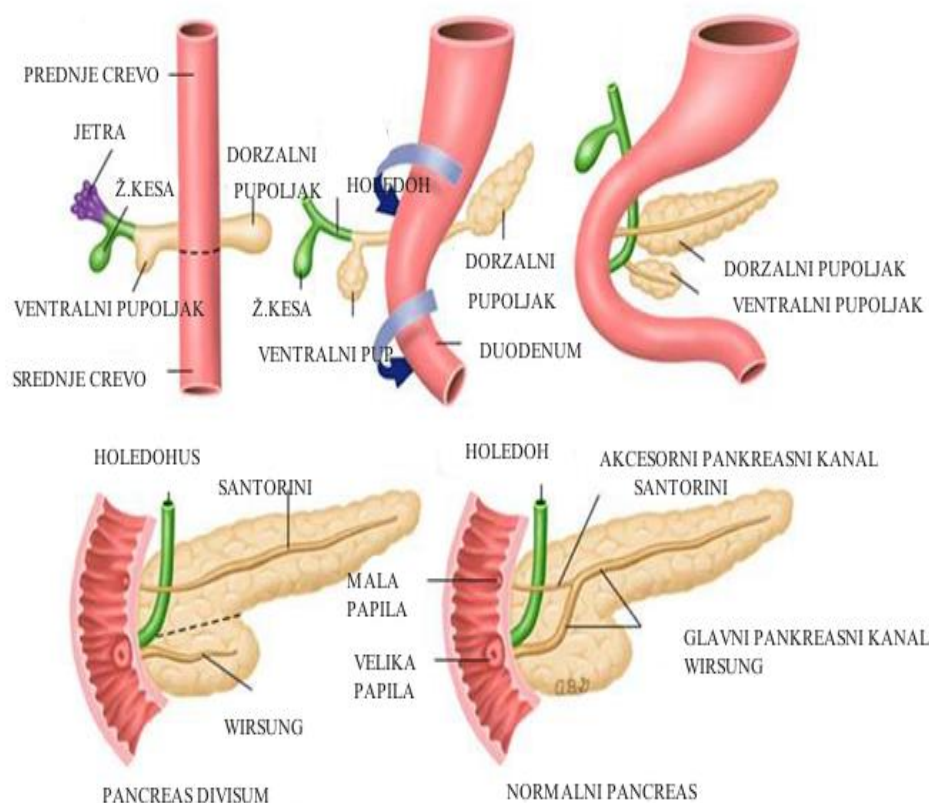
Хронични панкреатитис (ХП) је обољење које доводи до запаљенских промена у ткиву панкреаса, што као резултат има неповратно оштећење ткива панкреаса. Развијају се бол, ендокрина и егзокрина инсуфицијенција панкреаса, чиме се смањује квалитет живота пацијената. *Jean-Baptista Morgagni* је у књизи *De Sedibus et Causis Morborum* 1761. године описао први случај сличан хроничном панкреатитису и требало је 60 година док *Kuntzman* није повезао масну столицу са обољењем панкреаса. Хронични панкреатитис као обољење је први пут описано 1946. године од стране Комфорта (*Comfort*). (1)

Овом студијом је анализиран утицај хируршког лечења пацијената оболелих од хроничног панкреатитиса на квалитет живота и јачину бола у односу на конзервативно тј. неоперативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом. У уводном делу рада су дати резултати студија које су анализирале квалитет живота и јачину бола пацијената са хроничним панкреатитисом, уз употребу више различитих упитника за процену квалитета живота и јачине бола. Упитници које смо ми користили у нашем истраживању су валидирани за нашу студију и до сада нису коришћени у процени квалитета живота и јачине бола код пацијената са хроничним панкреатитисом. Резултате студије нисмо могли упоређивати са резултатима сличних студија из разлога што су упитници први пут коришћени у процени квалитета живота и јачине бола оперативно и неоперативно лечених пацијената са хроничним панкреатитисом.

1.1.Ембриологија, анатомија, грађа и физиологија панкреаса

1.1.1 Ембриологија панкреаса

У ембрионалном развоју, крајем треће и почетком четврте недеље од зачећа, са предњег зида прева, од кога ће настати дуоденум, настаје тзв. "хепатички дивертикулум", који расте у вентрални мезентеријум и од кога се развијају јетра, жучни водови и вентрални панкреас. На супротној, дорзалној страни се крајем четврте недеље јавља сличан пупољак из кога ће настати највећи део панкреаса. Бржим растом леве стране дуоденума предњи пупољак се издужује и ротира у доњем делу уназад, пре свега, приближавајући се полако задњем пупољку са његове задње стране, тако да око 37. дана од зачећа, дорзални и вентрални пупољак долазе у контакт, а њихова фузија се завршава у шестој недељи. Доњи део главе панкреаса и унцинатни наставак воде порекло од вентралног пупољка (вентрални панкреас), а остали, знатно већи део, од дорзалног пупољка. У неким случајевима ова фузија може да изостане, те се у том случају холедохус у великој папили спаја са водом вентралног панкреаса, а вод из дорзалног панкреаса завршава се у малој папили, која се налази изнад велике, Ватерове папиле (Слика 1.1). Овај вод се онда назива Санторинијевим водом, а ова варијација изостанка фузије подељени панкреас (*pancreas divisum*). (2)



Слика 1.1. Ембриологија панкреаса и панкреас дивизум као анатомска варијација. Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 21.01.2023.г.) из Fogel E, Sherman S. “Anatomy and clinical significance of pancreas divisum,” Uptodate; July 2014 [Online]. Available: <http://www.uptodate.com/contents/anatomy-and-clinical-significance-of-pancreas-divisum>. [Accessed Aug. 17, 2014]

1.1.2 Анатомија панкреаса

Панкреас је жлезда са спољашњом и унутрашњом секрецијом, меснате, зрнасте конзистенције, ружичасте боје, приљубљен уз задњи трбушни зид у виду широке, попречне траке. Спада у групу секундарно ретроперитонеалних органа, што значи да његову предњу страну облаже секундарно настали паријетални перитонеум, док му је задња страна фиксирана за задњи трбушни зид Толдовим фасцијама. Једини део панкреаса, који је потпуно обавијен перитонеумом је његов реп, који је са хилусом слезине спојен помоћу перитонеалне дупликатуре, зване *lig. pancreaticosplenicum*. Кроз ову везу пролази завршни део стабла *a. splenica-e*.

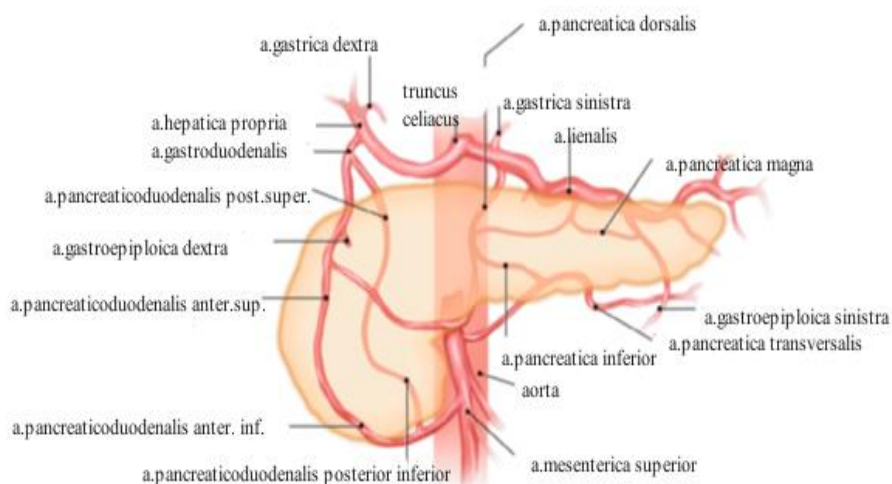
Његова дужина је око 15 cm, ширина од 6-7 cm, дебљина око 3 cm и тежина око 70-100g. Анатомски је подељен на главу (*caput pancreatis*), врат (*collum pancreatis*), тело (*corpus pancreatis*), реп панкреаса (*cauda pancreatis*) и унцинантни наставак (*procesus uncinatus*). Смештен је ретроперитонеално, попречно и надмезоколично у горњем делу абдомена, док се мањи део главе панкреаса и унцинантни наставак налазе у

подмезоколичном делу абдоминалног простора. Топографски се глава налази са десне стране горње мезентеричне вене, вене порте и аорте, врат је изнад, а тело и реп панкреаса, се налазе са леве стране наведених крвних судова. Главу панкреаса скоро у целини окружује дуоденум у облику ћириличног слова "С" и налази се десно од другог лумбалног пршљена.

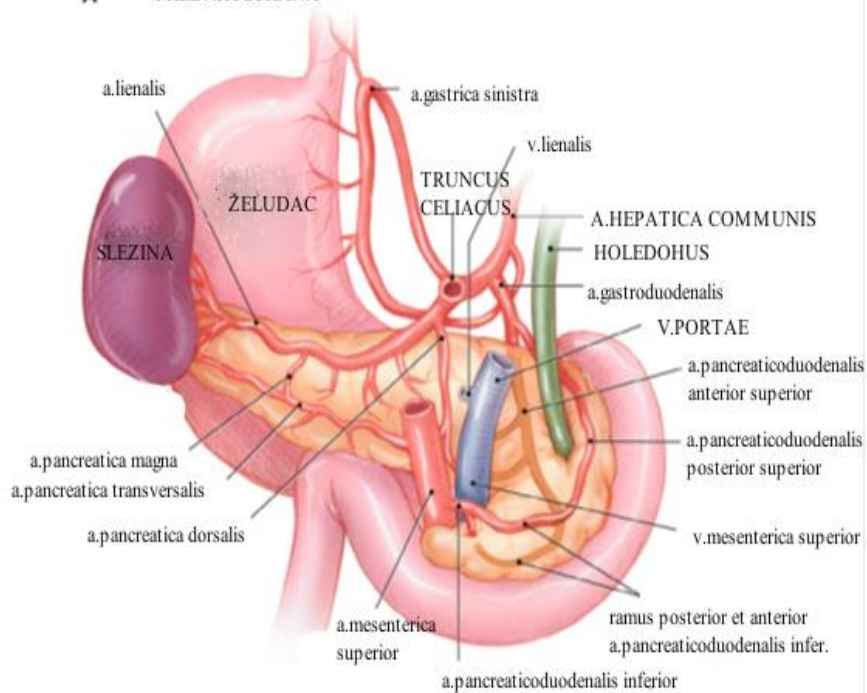
У већини случајева на задњем и горњем делу главе панкреаса налази се удубљење које ствара дуктус холедохус, док у мањем броју случаја дуктус холедохус пролази кроз сами паренхим ове жлезде, пре него што се улије у дуоденума. Унцинантни наставак се пружа иза горњих мезентеричних крвних судова и лежи десно од четврте порције дуоденума. Врат панкреаса одговара оном делу панкреаса који прелази преко вене порте, односно горње мезентеричне вене и аорте и наставља се на тело и реп панкреаса. Реп панкреаса допире до угла између слезине и левог бубрега, а улазећи у сам хилус слезине положен је испред леве надбубрежне жлезде. Топографски прелази преко другог лумбалног пршљена. Иза врата панкреаса спајају се лијенална вена и горња мезентерична вена, стварајући портну вену. Тело панкреаса има облик тростране призме, са предње-горњом (*facies anterosuperior*), предње-доњом (*facies anteroinferior*) и задњом страном (*facies posterior*) и горњом (*margo superior*), предњом (*margo anterior*) и доњом ивицом (*margo inferior*). Горња ивица (*margo superior*) налази се на споју предње-горње и задње стране главе, тела и репа панкреаса, на којој се у пределу врата панкреаса описује опорњачко испупчења (*tuber omentale*), док се на споју тела и репа описује плитак урез, којим пролази слезинска артерија (*a. splenica*). Предња ивица (*margo anterior*) налази се на споју предње-горње и предње-доње стране тела и репа панкреаса. Доња ивица (*margo inferior*) налази се на споју предње-доње и задње стране тела и репа панкреаса. Корен мезоколон трансверзума је у контакту са предњом површином панкреаса. Тело желуца, својом задњом страном, лежи на предњој страни панкреаса, са леве стране горњих мезентеричних крвних судова. На том месту панкреас је обично истањен. (3-5)

Узимајући у обзир све органе у абдомену, панкреас је артеријски најбоље прокрвљени орган, што је потврђено протоком артеријске крви на 100 cm^3 , који износи од $38,4\text{--}356\text{ ml/min}$, у зависности од дела панкреаса. (6,7)

Васкуларизација панкреаса је сложена. Исхрањују га гране грана целијачног стабла (*truncus celiacus*) и горње мезентеричне артерије (*arteria mesenterica superior*). Од заједничке хепатичне артерије (*arteria hepatica communis*) потиче гастро-дуоденална артерија (*arteria gastroduodenalis*), из које се грана горња панкреатико-дуоденална артерија (*arteria pancreaticoduodenalis superior*), стварајући аркаду са доњом панкреатико-дуоденалном артеријом (*arteria pancreaticoduodenalis inferior*), која је грана горње мезентеричне артерије (*arteria mesenterica superior*). Горња и доња панкреатико-дуоденална артерија се са предње и задње стране панкреаса међусобно анастомозирају. На тај начин се употпуњује артеријска васкуларизација главе панкреаса. Лијенална артерија (*arteria lienalis*) даје гране за тело и реп панкреаса. То су дорзална панкреатична артерија (*a. pancreatica dorsalis*), велика панкреатична артерија (*a. pancreatica magna*) и каудална панкреатична артерија (*a. pancreatica caudalis*). Поред наведених артерија, постоји још неколико несталних грана како горње мезентеричне тако и лијеналне артерије (*a. pancreatica transversa*, *a. pancreatica inferior*, *rr. pancreatici a. hepaticae communis et a. phrenicae inf. dex.*). Поред наведеног могу се јавити и бројне анатомске варијације грана целијачног стабла, заједничке хепатичне артерије, лијеналне и горње мезентеричне артерије, које додатно усложњавају већ изузетно сложена васкуларизацију панкреаса (Слика 1.2). У сваки лобус панкреаса улази по једна артерија, из артеријског плексуса око панкреас, која је по свом типу терминална. (5,8-11)



A PREDNJA STRANA

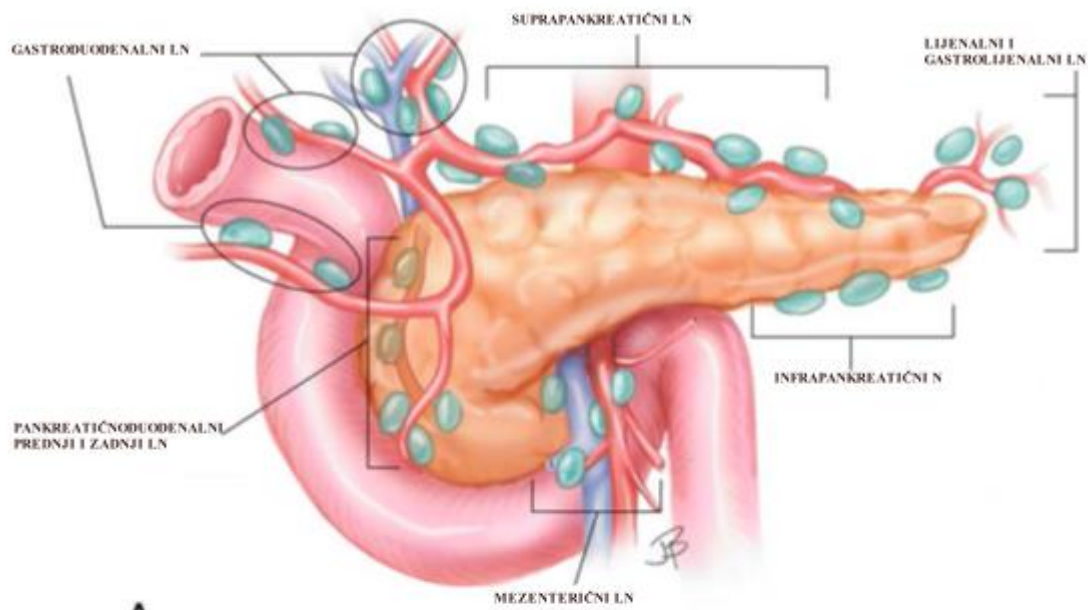


B ZADNJA STRANA

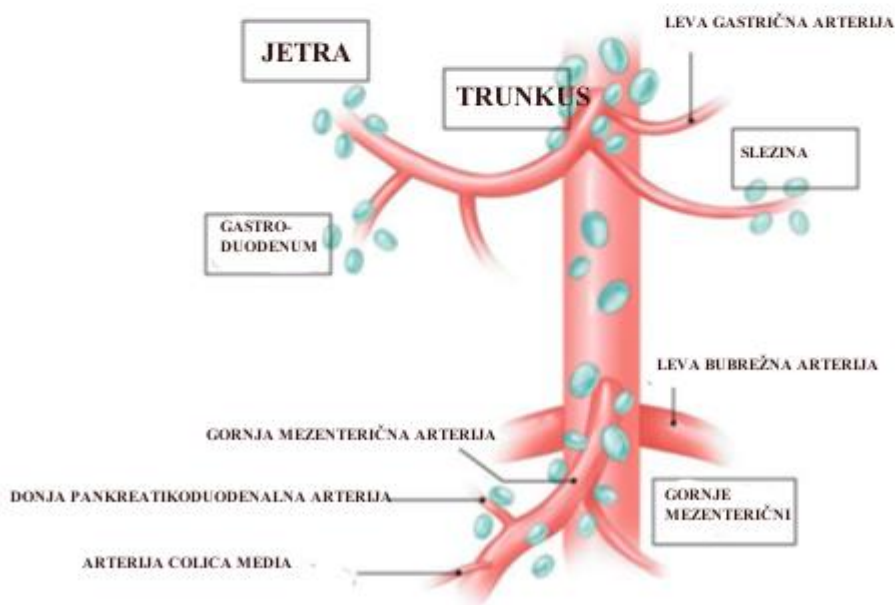
Слика 1.2. Васкуларизација панкреаса. А: предња страна. **В:** задња страна
 Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 21.01.2023.г.) из *Gorelick F, Williams J. The Pancreas: Biology and Physiology 2021.by American Pancreatic Association*

Венска дренажа прати артеријске крвне судове. Венски крвни судови се преко лијеналне и горње мезентеричне вене уливају у портну вену. Анатомске варијације у венском сливу су чешће него у артериском систему. Нађено је да у око 40% случајева постоји само једна задње горња панкреатико-дуоденална вена, док се код 30% случајева може наћи већа унцилатна вена, која се пружа навише иза средине главе панкреаса. У пределу главе, тела и репа панкреаса постоји обично велики број мањих вена, које се директно уливају у горњу мезентеричну и лијеналну вену. У око 60% случајева постоји доња централна панкреатична вена која се пружа трансверзално испод доње ивице панкреаса и улива се у лијеналну вену. (12)

Дренажа лимфних судова панкреаса се слива у три главне регионалне групе лимфних нодуса: панкреатико-дуоденалну групу, горњу мезентеричну и панкреатико-лијеналну групу лимфних нодуса. Пuteви лимфне дренаже и позиција лимфних нодуса изузетно су важни због начина ширења малигних болести панкреаса и ресекционих процедура у тим случајевима (P0, P1 и P2 ресекционе процедуре код малигнома панкреаса). (5)



A



B

Слика 1.3. Лимфни нодуси панкреаса. А: предња страна. В: задња страна
 Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 21.01.2023.г.) из *Gorelick F, Williams J. The Pancreas: Biology and Physiology 2021.by American Pancreatic Association*

Целом дужином панкреаса, обично ближе задњој страни, пружа се сабирни вод панкреаса (ductus pancreaticus Wirsungi) који скреће надоле и уназад у пределу главе, а затим напред, где се спаја са холедохусом и тако се заједно уливају у папилу Ватери. Могуће је да до спајања не дође, већ да се ови водови у папилу уливају одвојено. У сабирни вод панкреаса уливају се бочне притоке чији се почеци налазе у секреторним лобулусима. Вирсунговом каналу у пределу главе се са предње стране не може

приступити, а да не дође до озбиљног крварења. Споредни вод ове жлезде (Санторинијев канал) улива се у дванаестопалачно црево нешто изнад папиле Ватери.



Слика 1.4. Инервација панкреаса Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 21.01.2023.г.) из *Gorelick F, Williams J. The Pancreas: Biology and Physiology 2021.by American Pancreatic Association*

Аутономну инервацију панкреаса обезбеђује *plexus pancreaticus*, који потиче из целијачног сплета. Симпатичка постганглијска влакна долазе из целијачног ганглиона, а парасимпатичка преганглијска влакна су пореклом из десног вагуса.

1.1.3. Грађа панкреаса

Панкреас чине егзокрини и ендокрини део. Егзокрини део гради већи број лобула, састављених од ацинуса и изводних каналића. Имају гроздаст облик и налазе се на огранцима дукталног система. Око појединачних ацинуса и лобулуса се налази растресито везивно ткиво, које их обавија и кроз које пролазе крвни судови и нерви. У грађи ацинуса учествују две врсте ћелија: панкреасне ацинусне и центрoацинусне ћелије—панкреоцити. Ацинусне ћелије ограничавају узак лумен изводног канала у средини ацинуса и међусобно су повезане спојним комплексима. Ћелијска једра су крупна и окружена су Голџијевим апаратом. Цитоплазма је богата ендоплазматским ретикулумом, који окружује секреторне капљице. Ацинусне ћелије су пирамидалног облика и основни задатак им је синтеза дигестивних ензима, који настају у зрнастом ендоплазматичном ретикулуму, одакле се транспортују у Голџијев апарат, где се пакују у зимогене грануле. У апикалном делу

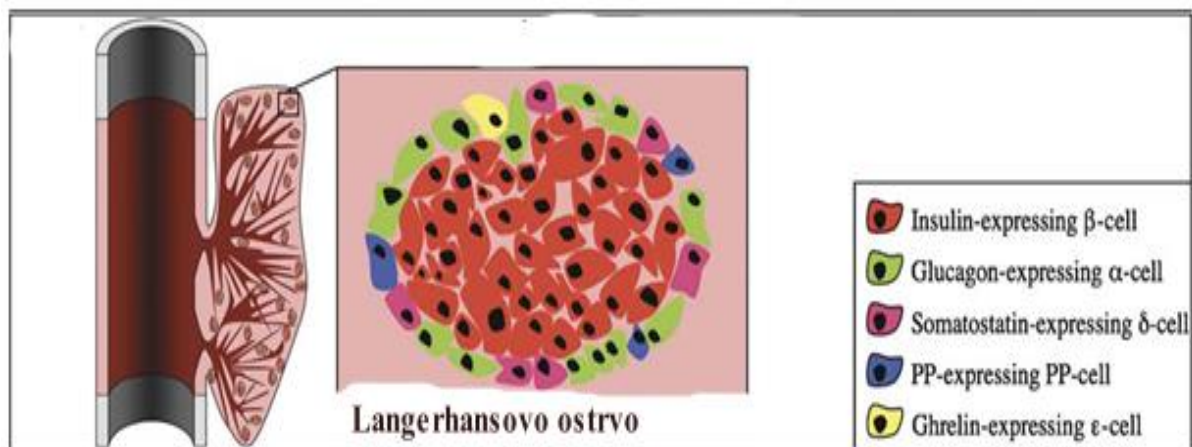
ацинусних ћелија се налазе бројне секреторне зимогене грануле, које садрже панкреасне ензиме у неактивној форми, које се егзоцитозом ослобађају кроз апикални део ћелије.

Центроацинусне ћелије представљају интраацинусни део дукталног изводног система и постављене су тако да покривају врхове ацинусних ћелија. Мање су од ацинусних ћелија, спљоштене цитоплазме, сиромашне органелама, са бројним продужецима, такозваним микровилима. Центроацинусне ћелије имају бројне митохондрије, што указује на интензивну улогу ових ћелија у регулацији обима секреције ацинуса, а не само на улогу у пропуштању ензима и других састојака панкреасног сока. (11)

Ове две врсте ћелија учествују у изградњи интраацинусног дела дукталног система панкреаса (*ductus intercalatus*). Овај дуктус се пак наставља на екстраацинусни део дукталног система, који облажу епителне ћелије. Спајањем неколико дуктуса интеркалатуса настаје дуктус интралобуларис (*ductus intralobularis*), чији епител има призматични изглед. Након што изађу из лобулуса, они настављају као интерлобуларни дуктуси (*ductus interlobularis*), који се уливају у панкреасни вод (*ductus pancreaticus-Wirsungi*).

Панкреасни дуктални систем није само пасиван систем цевчица за отицање секрета који настаје у ацинусима. Он продукује неензимске компоненте панкреасног сока (воду, електролите, бикарбонате и муцин), који су саставни део панкреасног сока. Највећи део мукуса, који игра улогу у заштити дукталног епитела од липолитичких, протеолитичких и амилолитичких ензима, се лучи у епителу већих дуктуса.

Ендокрини део панкреаса чине ћелије Лангерхансових острваца, која су равномерно распоређена између ацинуса. Њихов број се креће око два милиона, промера су до 0,3 mm и садрже око 10.000 ендокриних ћелија. Острвца су изграђена од најмање четири врсте ћелија: А или алфа ћелије, Б или бета ћелије, Д или делта ћелије и ПП ћелије, а у литератури се спомињу и епсилон ћелије. Острвца су организована око мањих капилара у које секретују хормоне, продукте ћелија Лангерхансових острваца.



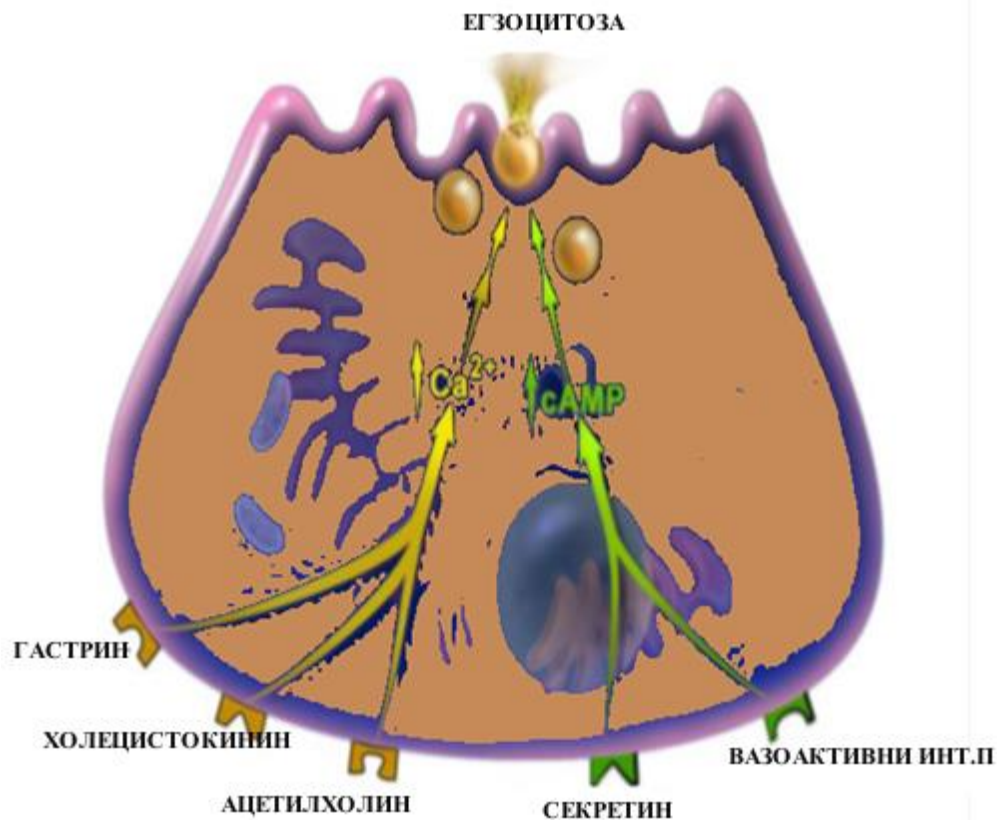
Слика 1.5. Грађа ендокриног дела панкреаса–Лангерхансовог острвца

1.1.4. Физиологија панкреаса

Панкреас је жлезда са спољашњом (егзокрином) и унутрашњом (ендокрином) секрецијом.

Функције егзокриног панкреаса су синтеза, акумулација и секреција дигестивних ензима (протеаза, амилаза, липаза и нуклеазе) и проензима (еластаза, прокарбокситетидаза, трипсиногена, пепсиногена, деоксирибонуклеазе и рибонуклеазе). Функција ендокриног панкреаса је регулација метаболизма угљених хидрата. (13)

Егзокрини део панкреаса чини око 85% целокупног ткива панкреаса и састављен је од ацинуса, где се синтетишу, чувају и секретују панкреасни ензими и од дукталног система, где се секретује вода, електролити, муцин и бикарбонати. (14) Егзокрини део панкреаса у току 24 часа излучи 1500-3000 *ml* изоосмотске алкалне течности, чији је *pH* већи од 8,0. Садржај панкреасног сока чине: око 20 ензима и зимогена (неактивни прекурсор ензима), вода, натријум, калијум, хлориди, калцијум, цинк, фосфат и сулфат, али и јони бикарбоната, који је од примарног физиолошког значаја и који даје базност панкреасног сока. Ензими панкреасног сока обављају највећи део варења у дигестивном систему, а алкална *pH* омогућава оптималну функцију излучених ензима. Секреција егзокриног панкреаса је под контролом хормона и нервних импулса. Кисели химус из желуца преласком у дуоденум даје сигнал за лучење секретина и холецистокинина (ССК) од стране дуоденалних ентероендокриних ћелија. Улога секретина је да стимулише ћелије интеркаларних канала да луче течност са високом концентрацијом бикарбонатних јона, чија улога је да неутралише киселост желудачног садржаја у дуоденуму и тако генерише повољну *pH* вредност за активност панкреасних ензима. (15) Улога ССК је да стимулише лучење дигестивних ензима. (16) Поред неопходне киселине из желуца, ССК се ствара и под утицајем масних киселина са дугим ланцима и неких есенцијалних аминокиселина (триптофан, фенилаланин, валин, метионин). Он доводи до излучивања панкреасног сока богатог ензимима. Мањи ефекат на стимулацију секреције панкреасних ензима има и гастрин, ензим који има идентичан терминални тетрапептид као и ССК. Са друге стране стимулација вагуса такође контролише секрецију панкреасног сока. (15) То се огледа у ослобађању гастринина, те у директном дејству ацетилхолина на ћелије ацинуса, егзокриног дела панкреаса (16). Стимулацијом вагуса се такође ослобађа и вазоактивни интестинални пептид (ВИП), који је агонист секретина. Поред досад наведеног и жучне соли такође стимулишу секрецију панкреасног сока и на тај начин обједињују функцију билијарног тракта, панкреаса и танког црева. Све ове стимулусе панкреасне секреције једним



Слика 1.6. Регулација егзоцитозе. Дигестивни ензими се чувају у зимогеним гранулама на апикалној површини ацинусне ћелије. Регулација секреција настаје кроз егзоцитозу стимулисану неурохуморалним агенсима. Ови агенси укључују пептид који ослобађа гастрин , холецистокинин (ССК), ацетилхолин , секретин и вазоактивни интестинални полипептид (ВИП). Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 21.01.2023.г.) из *Gorelick F, Pandol, SJ, Topazian M. Pancreatic physiology, pathophysiology, acute and chronic pancreatitis. Gastrointestinal Teaching Project, American Gastroenterological Association. 2003.*

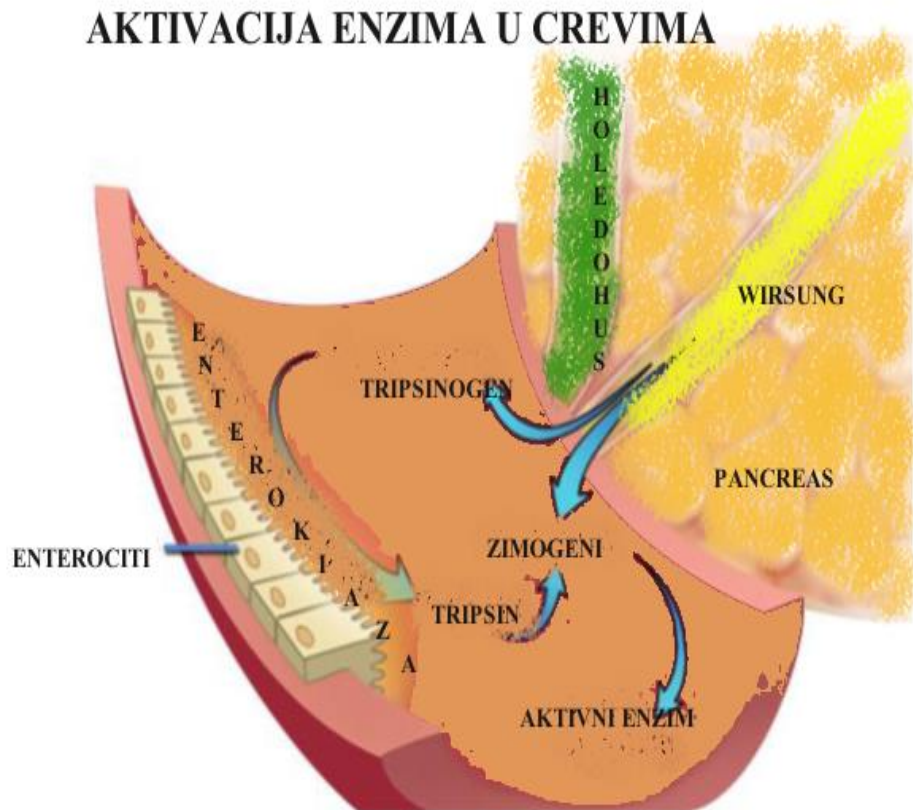
У досадашњим истраживањима су се издвојила два функционална пута егзокрине секреције панкреаса на целуларном нивоу. Први пут говори да секретин и ВИП делују на рецептор на ацинусној ћелији који изазива пораст ћелијског цикличног аденозин-монофосфата (*c-AMP*). ССК, ацетил-холин и разни други пептиди, попут гастрин, реагују са другом врстом рецептора на ацинусну ћелију, изазивајући повећано стварање фосфатидилинозитола и ослобађање мембранског калцијума, што доводи до промена у електричним особинама површине панкреасне ацинусне ћелије, односно до пораста протока калцијума. Ако обе врсте секретатора делују истовремено долази до потенцирања секреције панкреасних ензима.

Соматостатин делује као инхибитор панкреасне секреције. Такође се сматра да је азот-моноксид (*NO*) важан неуротрансмисер у регулацији.

Панкреас излучује протеолитичке, липолитичке и амилолитичке ензиме. Протеолитички ензими у панкреасном соку су: ендопептидазе (трипсин и химотрипсин-

који делују на унутрашње пептидне везе протеина и полипептида), егзопептидазе (карбоксипептидаза и аминоксипептидаза - које делују на слободне карбоксилне и аминоксипептидне групе на терминалним крајевима пептида) и еластаза (делује на еластична влакна). Липолитички ензими су липаза, фосфолипаза и холестерол естераза. Жучне соли активирају фосфолипазу А и холестерол естеразу. Оне инхибишу липазу, али колипаза, други саставни део панкреасне ензимске секреције, спречава ту инхибицију, везивањем за липазу. Амилолитички ензим, какав је амилаза, хидролизује скроб до олигосахарида и дисахарида малтозе. (17)

Да би се заштитио интегритет панкреаса, дигестивни ензими се налазе у зимогеним гранулама панкреоцита у неактивној форми. Када доспеју у лумен дуоденума, ентерокиназа конвертује трипсиноген у трипсин који, затим, активира остале ензими панкреаса. (16) Ентерокиназа, ензим који се налази унутар слузнице дуоденума, цепа лизин-изолеуцинску везу трипсиногена стварајући трипсин. Трипсин касније врши активацију осталих протеолитичких зимогена у каскадном низу. У панкреасном соку се такође налазе рибонуклеазе (деоксирибонуклеаза и рибонуклеаза).



Слика 1.7. Активација ензима панкреаса у цревима. Прилагођено уз одобрење аутора (е-mail од 21.01.2023.г.) из *Gorelick F, Pandol, SJ, Topazian M. Pancreatic physiology, pathophysiology, acute and chronic pancreatitis. Gastrointestinal Teaching Project, American Gastroenterological Association. 2003.*

Дејство свих панкреасних ензима је оптимално у алкалној средини. Панкреасна ензимска секреција код људи контролисана је постојањем активних протеаза у

дуоденуму, по принципу негативног повратог механизма. Ради илустрације, интрадуоденална перфузија фенилаланином изазива брз пораст ССК у плазми и истовремено брз пораст секреције химотрипсина. Међутим, перфузија трипсином прекида оба одговора. (17)

Ендокрини панкреас је организован у виду групација ендокриних ћелија, Лангерхансових острваца, која су добила име по Полу Лангерхансу (*Paul Langerhans*, 1847-1888), који их је први уочио у панкреасном ткиву, пре више од 150 година. Лангерхансова острвца (Сл. 1.5.) чине око 1-2% запремине панкреаса и изграђена су од различитих ендокриних ћелија, које синтетишу већи броја хормона. (18) Пет типова ћелија гради Лангерхансова острвца: Алфа ћелије (α -ћелије), Бета ћелије (β -ћелије), делта ћелије (δ -ћелије), Панкреасни полипептид (ПП-ћелије) и Епсилон ћелије (ϵ -ћелије). (13,19)

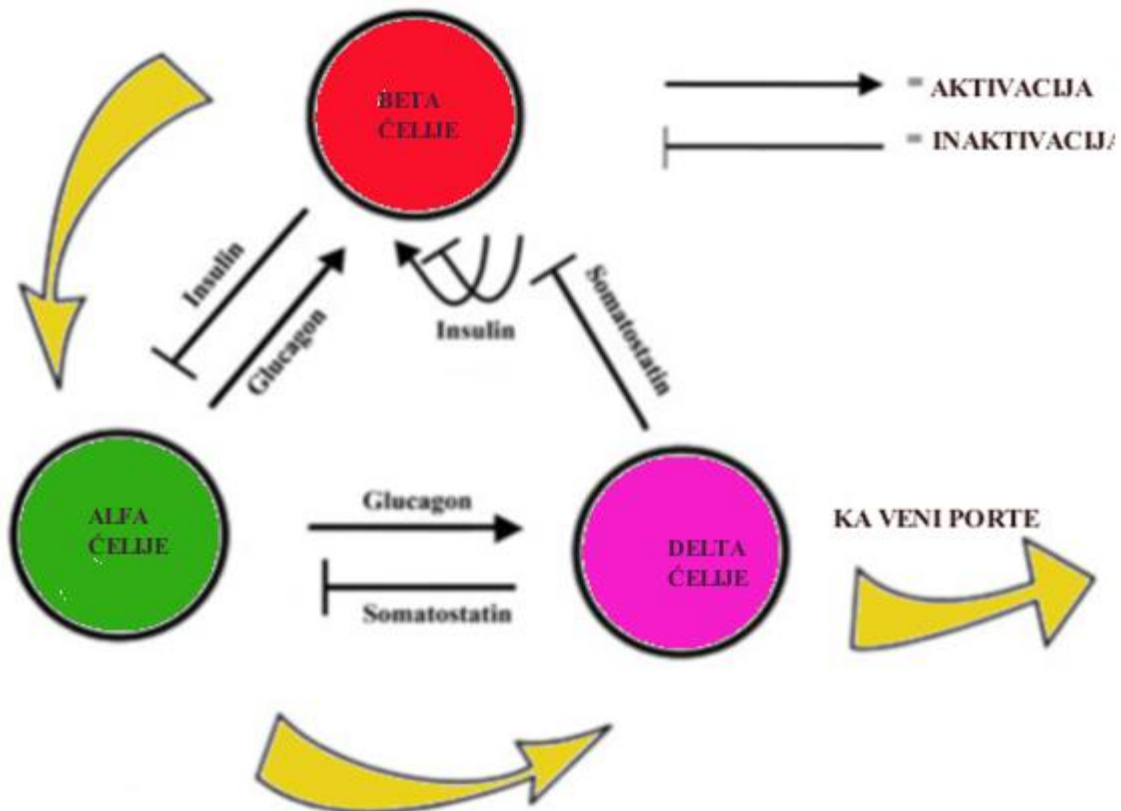
Алфа-ћелије продукују глюкагон, хормон који се лучи као одговор на низак ниво шећера у крви, и има задатак да сигнализира циљним ткивима да разграђују депое гликогена или стимулише глуконеогенезу у јетри, да би се одржала нормогликемија. (18)

Бета-ћелије синтетишу инсулин који се секретује као одговор на повишен ниво шећера у крви и стимулише улазак глукозе у ћелију, где може да се искористи као енергетско гориво, да се депонују у виду гликогена или трансформише у масне киселине. Инсулин такође инхибира глуконеогенезу у јетри. (18)

Делта-ћелије чине четири процента ћелија острваца и луче пептидни хормон соматостатин. Соматостатин се такође ослобађа од стране хипоталамуса, а желудац и црева га такође луче. Соматостатин је хормон који инхибира ослобађање и глюкагона и инсулина. (20)

ПП ћелије чине око један проценат ћелија Лангерхансових острваца и излучују хормон панкреасни полипептид. Сматра се да он игра улогу у апетиту, као и у регулацији егзокриних и ендокриних секрета панкреаса. Полипептид панкреаса, који се ослобађа после оброка, може смањити даљу потрошњу хране, међутим, такође се ослобађа као одговор на пост, док ϵ -ћелије синтетишу герлин. (18)

Секреција свих панкреасних хормона је строго регулисана и одржава хомеостазу глукозе. (21)



Слика 1.8. Негативна повратна спрега инсулин-глукагон-соматостатин

Неравномерни распоред ендокриних ћелија у хуманом панкреасу захтева и специфичан тип крвотока кроз острво. За разлику од крвотока у острвцима глодара где крв протиче редом кроз делове изграђене од β , α и δ -ћелија, у хуманим острвцима је то немогуће будући да не постоји регион у острвцу који је саграђен од само једног ћелијског типа, већ свих пет типова ендокриних ћелија остварује међусобни контакт. У том смислу је у хуманим Лангерхансовим острвцима могућа паракрина комуникација и преко интерстицијалних простора, не само преко крвотока. (22)

Хумана Лангерхансова острвца садрже више глатке мускулатуре у крвним судовима од крвних судова у острвцима код мишева (23). Захваљујући томе је могућа регулација протока крви кроз острвце пошто су глатке мишићне ћелије у зиду крвних судова инервисане симпатичким влакнима и функционишу као сфинктер. Поред симпатичке инервације, могуће је да су и сфинктери под утицајем паракриних сигнала, које луче ендокрине ћелије, што значи да су ендокрине ћелије вероватно у могућности

да регулишу проток крви у Лангерхансовом острвцу. (22) Телесна маса и маса панкреаса су у блиској корелацији. (24)

Укупна маса β -ћелија се пропорционално повећава у складу са телесним захтевима у различитим физиолошким и патофизиолошким стањима, да би компензовала потребу за инсулином у датим околностима. (25) Та потреба за повећаном масом β -ћелија се надокнађује повећањем броја острваца, а не повећањем њиховог дијаметра (24). Просечна величина Лангерхансових острваца је између 100 и 200 μm код свих сисара, без обзира на њихову величину, што наводи на закључак да постоје извесне границе у димензијама Лангерхансових острваца, у оквиру којих овај ендокрини орган задржава оптималну функционалност. (24,26) У том смислу, није величина острваца оно што ће разликовати панкреасе животиња, који се значајно разликују по димензијама, већ њихов број. Маса β -ћелија је одређена величином и бројем β -ћелија. Број β -ћелија директно зависи од равнотеже између неогенезе, репликације и смрти β -ћелија. (25)

1.2. Врсте панкреатитиса

Панкреатитис може бити акутни и хронични.

1.2.1. Акутни панкреатитис

Акутни панкреатитис (АП) је запаљенски процес панкреаса који је изазван прераном активацијом панкреасних ензима услед чега долази до разарања ткива панкреаса. На ензимску разградњу панкреаса се надовезује бактеријска инфекција, тако да је на крају обично реч о комбинованом ензимско-бактеријском запаљењу. Морталитет код акутног панкреатитиса варира од 2 до 10%, а у 75-85% оболелих болест има благи ток, што зависи од могућности правовремене дијагнозе и лечења. Прва класификација акутног панкреатитиса дата је на симпозијуму у Марсељу 1963. године. 1993. године се уводи Атлантска класификација акутног панкреатитиса, која разликује два облика АП-а : интерстицијални едематозни панкреатитис и некротизирајући панкреатитис. Иста је претрпела више ревизија, али је и данас актуелна. (27)

Етиололошки фактори који доводе до АП-а су многобројни: конзумација алкохолних пића, болести билијарног тракта (холедохолитијаза...), траума и панкреатитис после ендоскопске ретроградне холангиопанкреатографије (ERCP), метаболички поремећај и херeditарни панкреатитис, инфекције, панкреатитис изазван лековима, у склопу системских болести везивног ткива, узрокован пенетрацијом пептичког улкуса, услед опструкције Одијевог сфинктера, као последица масне исхране (хиперлипидемија, где се претпоставља да масне киселине из хране доводе до оштећења епитела панкреасних канала) и непознате етиологије. Најчешћи узроци развоја АП-а су болести жучних водова и жучне кесице (холелитијаза) и алкохолизам. Око 5% акутних панкреатитиса изазвано је лековима. Лекови изазивају панкреатитис механизмом реакције преосетљивости или стварањем токсичних метаболита или на оба

начина. (28,29) Хипертриглицеридемија може бити узрок развоја АП-а. Већи број болесника са алкохолизмом и панкреатитисом има и хипертриглицеридемију. У 80-90 % пацијената налазимо интерстицијални, едематозни облик АП-а, који представља блажу форму. Код ове форме АП-а нема знакова панкреасне или перипанкреасне некрозе при ултразвучном (УЗ) или мултислајсном скенерском (МСЦТ) прегледу. Промене се описују као дифузно или локализовано проширење, едем панкреаса, уз често постојање перипанкреасне течности. Са друге стране, некротизирајући панкреатитис представља тежак облик АП-а, код кога долази, како име каже, до некрозе ткива панкреаса и перипанкреатичног ткива. Некроза се може јавити само у панкреасном ткиву, само у перипанкреасном ткиву или у оба истовремено.

Што се тиче клиничке слике, она се класификује у три степена: благ, умерен и тежак степен АП-а, у зависности од присуства или одсуства органске инсуфицијенције и локалних и системских компликација. У клиничкој слици доминира сталан, оштар бол у епигастријуму и периумбиликалној регији који се шири позади, према леђима, појасно или под ребарне лукове и најчешће је анамнестички испровоциран обилним, масним оброком у комбинацији са конзумацијом алкохола. Болони су праћени муком гађењем и повраћањем. Пацијенти су често узнемирени и уплашени, са повишеном телесном температуром, тахикардијом и хипотензијом. (4,28,29)

У објективном налазу често доминирају палпаторна осетљивост у пределу епигастријума, мишићни дефанс, метеоризам и знаци цревне парезе и парализе. Код тежих форми се може уочити Куленов знак (*Cullen*)-модре мрље око пупка или у пределу слабина и бочног трбушног зида - (*Grey-Tarner*). (4) Акутни панкреатитис треба лечити болнички, а тешке форме у јединицама интензивне неге. (17,27)

1.2.2. Хронични панкреатитис

1.2.2.1. Дефиниција и класификација хроничног панкреатитиса

Хронични панкреатитис (ХП) јесте комплексно инфламаторно обољење панкреаса, које се карактерише ирверзибилним структуралним и функционалним оштећењем ткива панкреаса, које узрокује бол, малдигестију и губитак телесне масе, доводећи до погоршања квалитета живота. (30,31,32)

Како ХП може да има различите етиолошке факторе, патогенетске механизме настанка, различит клинички ток и многобројне компликације, тако су и настајале различите класификације ХП-а, везано за наведене факторе. Прве класификације су се ослањале само на појединачне факторе. Тако *Marseille* класификација (1963) обрађује хидролошке узроке ХП-а. *Marseille-Rome* класификација (1988) укључује и етиологију и патогенезу ХП-а, *Cambridge* класификација (1983) је заснована на радиолошким критеријумима за ХП. (33) *TIGAR-O* класификација (1994) се ослања на факторе ризика за ХП (34). *Zurich* класификација садржи дијагностичке критеријуме и описује етиолошке факторе и стадијме болести ХП-а. И ако су дијагностички критеријуми ове класификације пре свега везани за алкохолни панкреатитис, они се могу користити и код других ХП-а. (35)

Циришка класификација има ограничену примену у клиничкој пракси зато што разликује само два стадијума болести – рани и касни стадијум, при чему описује врло оскудну клиничку слику ХП-а.

Класификација Јапанског Удружења за панкреас (*Japan Pancreas Society classification*) описује критеријуме за дијагностику ХП-а који су засновани на ултразвучној дијагностици (УЗД), ендоскопској ретроградној холангиопанкреатографији (*ERCP*), секретинском тесту и хистологији панкреаса. Ова класификација не узима у обзир клиничку манифестацију болести нити клинички ток, па јој је практична употреба ограничена. (36)

Класификације ХП-а после 2000. године су базиране на клиничкој манифестацији и на тежини клиничке слике ХП. Тренутно постоје четири такве класификације: АБЦ систем из 2002. године, *Manchester* класификација из 2006.године, *M-ANNHEIM* из 2007. године (табела бр. 1) и *Büchler* класификација три стадијума болести из 2009. године. АБЦ класификација ХП-а је клиничка класификација која описује три стадијума хроничног панкреатитиса, А, Б и Ц, у зависности од компликација болести и присуства бола. (37) Стадијум А обухвата ХП без присуства бола. Стадијум Б је резервисан за болеснике са ХП-ом код којих је бол присутна, али без компликација, а у стадијуму Ц поред бола присутне су и компликације. По тој класификацији лечење пацијената са ХП-ом у стадијуму А се усмерава на конзервативно лечење дијабетеса и стеатореје, у стадијуму Б поред наведеног се могу увести и ендоскопске и хируршке процедуре, док стадијум Ц углавном захтева ендоскопске и хируршке процедуре. Предност АБЦ класификације је у томе да се прецизније може одредити терапијски приступ пацијентима са ХП-ом. (38) Недостак ове класификације је немогућност разликовања тежине болести унутар појединих стадијума и одсуство свих могућих клиничких манифестација болести. (39) Поред тога АБЦ класификација је тестирана на младим пацијентима са тропским ХП-ом, тако да је потребно више истраживања да би се проценила релевантност наведене класификације. Неки аутори пак сматрају да у њој има доста прекомерних параметара. (40)

Манчестер класификација ХП-а је настала 2006.године. Она се базира на клиничкој пракси и презентује три форме ХП-а – лаку, средњу и тешку форму. Критеријуми за дефинисање наведених стадијума се базирају на подацима добијеним путем *ERCP*-а, МСЦТ-а, присуству бола, употреби опијата, процени егзокрине и ендокрине функције панкреаса и присуству перипанкреатичних компликација. (39,41)

Шнајдер и сарадници су 2007. године представили врло детаљну *M-ANNHEIM* класификацију ХП-а, која се сматра једном од најкомплетнијих класификација за ХП. Класификација садржи дефиницију болести, факторе ризика, дијагностику и могуће компликације ХП-а. Уврстила је и *Cambridge* класификацију која је заснована на радиолошким критеријумима за ХП. (33,39) Поред наведеног *M-ANNHEIM* класификација ставља акценат на детаље везане за клиничку слику ХП-а за сваки стадијум болести. Разликује се од осталих класификација и по томе што садржи систем бодовања помоћу кога се одређује индекс тежине болести. Индекс тежине ХП-а садржи клиничке карактеристике болести, као што су бол и његове карактеристике, употребу аналгетика, хируршке интервенције на панкреасу, присуство егзокрине и ендокрине инсуфицијенције панкреаса, радиолошку морфологију панкреаса, присуство органских компликација (асцитес, крварење, псеуданеуризме и сл.). На основу наведеног индекс тежине ХП-а разликује мали, растући, узнапредовали, сигурни и егзацерирајући ниво озбиљности болести, који се обележавају са А, В, С, D и E.

Табела бр. 1. *M-ANNHEIM* индекс тежине ХП-а

<i>M-ANNHEIM</i> индекс тежине ХП-а	
Индекс тежине бодовање	Ниво тежине
<i>M-ANNHEIM</i> A 0–5 points	Мали
<i>M-ANNHEIM</i> B 6–10 points	Растући
<i>M-ANNHEIM</i> C 11–15 points	Узнапредовали
<i>M-ANNHEIM</i> D 16–20 points	Сигурни
<i>M-ANNHEIM</i> E > 20 points	Егзацерирајући

M-ANNHEIM класификација је коришћена у клиничкој пракси и доказало се да се помоћу ње могу проценити клиничке фазе и тежина ХП-а (42). Треба напоменути да наведена класификација не процењује ефикасност лечења ХП-а.

Наведене класификације не садрже довољно критеријума за утврђивање тежине клиничке слике ХП-а. Ни једна класификација не исказује вредносне величине симптома као што су бол, губитак телесне тежине, учесталост дефекације, стеатореју и слично, који показују квантитативно или семиквантитативно тежину клиничке слике ХП-а.

Формирањем Клиничког панкреасног индекса (*Clinical pancreatic index–CPI*) 2007.године се донекле увршћују наведени симптоми у класификацију ХП-а ради детаљнијег описа тежине болести (табела бр. 2). У наведеној класификацији интензитет бола се процењује путем аналогне скале од 1 до 10, где скала од првог до трећег подеока одговара благом болу, од четвртог до седмог подеока умереном болу, а од осмог до десетог подеока јаком болу.

Clinical pancreatic index(CPI) укупно има 25 бодова. Што је већи број бодова у укупном збиру, то је клиничка слика ХП-а тежа, тако да у колико је збир од 6 до 8 бодова стање дефинишемо као благу форму ХП-а. Збир од 9 до 15 бодова је умерена форма ХП-а, а збир од 16 до 25 бодова спада у тешку форму ХП-а.

Табела бр. 2. *Clinical pancreatic index – CPI*

Параметар који се прати		Резултат
Број хируршких интервенција везаних за компликације хроничног панкреатитиса	0	0
	1	1
	2	2
	3 и више	3
Ефикасност амбулантног третмана	Ефикасан	0
	Није ефикасан	2
Број хоспитализација везаних за хронични панкреатитис	0	0
	1	1
	2	2
	3 и више	3
Губитак телесне тежине у килограмима	0	0
	1,5	1
	3-5	2
	Више од 5	3
Интензитет бола	Без бола	0
	Благ	1
	Умерени	2
	Јак	3
Степен стеатореје (семиквантитативна метода)	0 или +	0
	++	1
	+++	2
	++++ и више	3
Број столица за 24 сата	0	0
	1	1
	2	2
	3 и више	3
Друге диспептичне тегобе (надутост, мучнина, нелагодност)	1	0
	2	1
	3	2
	Више од 3	3
Толеранција на глукозу	Није ослабљена	0
	Ослабљена	1
	Шећерна болест	2

CPI представља једноставну и практичну класификацију ХП-а, за коју нису потребне инвазивне процедуре, компликована и специфична истраживања, те се као таква може примењивати у свим здравственим установама стационарног типа. (40,43)

Бихлер (*Büchler*) са сарадницима 2009.године предаже нову класификацију ХП-а са три стадијума А, Б и Ц, која се ослања на клиничке симптоме болести и имиџинг технике. У основи Бихлерова класификација разматра етиологију ХП-а, најмање један клинички критеријум, као и податке прикупљене радиолошким методама или функционалним тестовима који указују на специфичне промене код ХП-а.

Класификација анализира бол, атаке акутног панкреатитиса, компликације ХП-а, стеатореју и шећерну болест.

У стадијуму А, раној фази болести, повремено је присутан бол, доминира периодични клинички акутни панкреатитис, без стеатореје и без инсулин зависног дијабетеса. У стадијуму Б, јавља се стални бол са компликацијама као што су жутица и панкреасна фистула, али су егзокрина и ендокрина функција панкреаса очуване. У завршној фази, стадијум Ц, који се пак дели на Ц1, Ц2 и Ц3 подстадијуме, панкреасна фиброза доводи до губитка егзокрине и/или ендокрине функције панкреаса. Класификација је прилично једноставна за коришћење

Циљ класификације ХП-а је да помогне у прогнози тока болести, као и у избору адекватног начина лечења. (41,44)

Све до сада описане класификације садрже информације о клиничкој слици, типовима морфолошке и функционалне абнормалности, као и информације о фазама развоја ХП-а, али је закључак већине студија да би будуће класификације морале прецизније дефинисати тежину клиничке слике ХП-а.

1.2.2.2. Етиологија хроничног панкреатитиса

Узрочници настанка ХП-а су подељени у неколико група: Токсични узрочници (алкохол, пушење), генетске мутације (мутације појачања функције у катјонском гену трипсиногена-ПРСС1, Хетерогене мутације гена инхибитора серин пептидазе Казал типа 1- СПИНК1, Мутације у гену за трансмембранску проводљивост цистичне фиброзе - ТПЦФ, Химотрипсин Ц,...), хронична опструкција главног панкреасног вода (туморска, оштећен панкреасни вод након тешког облика АП-а, калкулуси панкреасног канала), рекурентни АП, аутоимуни ХП, идиопатски ХП (тропски). (45)

Главни фактор ризика за развој ХП-а јесте хронична злоупотреба алкохола, анамнестички присутна код 75-90% пацијената, поготову у комбинацији са пушењем. (46,47) Особе које конзумирају 80g или више алкохола дневно у периоду од 6 до 12 година имају ризик од развоја хроничног панкреатитиса. (48) У просеку, око пет алкохолних пића свакодневно више од пет година носи повећани ризик за настанак ХП-а, док умерен унос алкохола (<1 пиће / дан) може бити заштитни фактор за све врсте панкреатитиса. (49)

Пушење 20 или више цигарета дневно повећава ризик настанка ХП-а 3,3 пута. (50) Идиопатски облици, анатомски поремећаји и генетска предиспозиција су други потенцијални узроци настанка ХП-а. (47) Бројне генетске мутације и полиморфизми су такође фактори ризика за хронични панкреатитис. (51) Генетске мутације су важне јер повећавају ризик од настанка карцинома панкреаса.

Мутације појачања функције у катјонском гену трипсиногена (ПРСС1) изазивају наследни панкреатитис, ретки аутомно доминантни поремећај са раним почетком ХП-а. (52) Насупрот томе, супституција глицина аргинином на кодону 191 анјонског гена за трипсиноген (ПРСС2) је ређа код пацијената са ХП-ом у поређењу са контролном групом, што указује на заштитни ефекат. (53) Хетерогене мутације гена инхибитора серин пептидазе Казал типа 1 (СПИНК1) примећене су и до 42% код пацијената са идиопатским ХП-ом у Индији. (54-56) Интересантно је да је кинеска

студија показала да су варијанте СПИНК1 чешће у раној него у касној фази идиопатског ХП-а (32% наспрам 2%). (57) Мутације у гену за трансмембранску проводљивост цистичне фиброзе (ТПЦФ) су уобичајене код пацијената са идиопатским ХП-ом. (58) Такође је потврђено да мутације у гену за ТПЦФ примарно утичу на транспорт бикарбоната, а такође су повезани са повећаним ризиком за панкреатитис. (59) Мутације у другим генима (нпр. Химотрипсин Ц, рецептор за детекцију калцијума, карбоксипептидаза) такође повећавају осетљивост за панкреатитис, али прецизне процене ризика за ХП са овим мутацијама су још увек нејасне. (51)

Улога генетског тестирања се развија, али се најчешће користи код млађих пацијената у процени симптома сличних хроничном панкреатитису. Аутоимуни панкреатитис се јавља у два облика, од којих је један системска болест повезана са повећаним нивоима IgG4, док други облик није повезан са повећаним нивоима IgG4 и болест је лоцирана пре свега на панкреасу. Оба облика се могу појавити као акутни или хронични панкреатитис, али чешће опонашају карцином панкреаса са опструктивном жутицом. (60)

Хипертриглицеридемија (ХТГ) је потврђена као узрок АП-а, али не и као узрок ХП-а. Панкреатитис повезан са ХТГ-ом типично се јавља код особа са заједничком генетском абнормалношћу метаболизма липида и једним или више секундарних фактора ризика, као што су слабо контролисани дијабетес, тешка конзумација алкохола, гојазност, употреба одређених лекови и/или трудноћа. Хиперкалцемија је редак узрок панкреатитиса. (61)

Додатни фактори ризика за хронични панкреатитис су и дуготрајна опструкција панкреасног канала (нпр. стриктура), поновљени напади акутног панкреатитиса, па чак и појединачне епизоде тешког некротизирајућег акутног панкреатитиса. Гојазност и дугогодишњи дијабетес су такође предиспонирајући фактори за хронични панкреатитис. Многи случајеви ХП-а се дефинишу као идиопатски. (62)

Постоји тип ХП-а назван тропски ХП који је први пут описан у Индонезији 1959. Године. (63) Тропски ХП је облик неалкохолног ХП-а који постоји у тропским земљама у развоју. Претпоставља се да је повезан са исхраном богатом прерађевинама од маниоке (*cassava*), која садржи висок ниво угљених хидрата, али низак ниво протеина и гаји се у тропским и суптропским регионима света. (64)

1.2.2.3. Патофизиологија хроничног панкреатитиса

Патогенетски механизам настанка ХП-а није дефинитивно утврђен и вероватно болест настаје међусобним деловањем више етиолошких фактора. Предложено је неколико теорија, којима се објашњава патофизиолошки механизам настајања ХП-а. Најшире је прихваћена теорија некрозе-фиброзе, што у суштини каже да хроничне фибротичке промене настају након низа рекурентних акутних инфламаторних процеса у перидукталном ткиву панкреаса. (65)

Рекурентни инфламаторни процес доводи до хроничне упале, фиброзе и ожиљака који се доказују хистолошким прегледом. Ове патолошке промене доводе до егзокрине инсуфицијенције, ендокрине дисфункције, и неуралне упале. Као резултат наведеног долази до клиничких манифестација ХП-а које се карактеришу болом у трбуху, узрокованим неуралном упалом, појавом рекурентног акутног панкреатитиса, као резултат фиброзе и ожиљака, интолеранцијом на масну храну (стеатореја узрокована губитком егзокрине функције), и интолеранцијом на глукозу - дијабетес као резултат ендокриних дисфункција. (66)

1.2.2.4. Клиничка слика

У клиничкој слици, на почетку болести, пацијенти обично немају типичне знаке карактеристичне за ХП. Чешће су присутни пацијенти са рекурентним клиничким акутним панкреатитисом. Након одређеног временског периода (од једне до више десетина година) јављају се прогресивне промене у панкреасу. У првом периоду су такве промене видљиве само ендоскопским ултразвуком - ЕУС-ом. На крају, пацијенти са хроничним панкреатитисом развијају клиничку тријаду: абдоминални бол, егзокрину инсуфицијенцију панкреаса, и дијабетес, као ендокрину инсуфицијенцију. Бол је често најупечатљивији симптом и присутан је у 85% пацијената. (67)

Егзокрина инсуфицијенција панкреаса се манифестује као стеатореја и у тешким случајевима, праћена је губитком тежине, малнутрицијом и недостатком витамина растворљивих у мастима.

Ендокрина инсуфицијенција доводи до панкреасног дијабетеса, који се још назива и дијабетес тип 3 Ц, како би се разликовао од дијабетеса типа 1 и типа 2. (68)

Бол код хроничног панкреатитиса је обично постпрангијалан, лоциран у епигастријуму са зрачењем у леђа, често праћен са мучнином и повраћањем, и попушта када се пацијент постави у принудни положај (седење или нагињање напред). Међутим, локализација, озбиљност, карактер и интензитет бола су често променљиви. Механизам бола у ХП-у је још увек нејасан. Традиционалне теорије су усредсређене на механички узрок бола, који се везује за дукталну хипертензију и паренхимску хипертензију. (69)

Најчешће активација интрапанкреатичних ноцицептора, хипертрофија и инфламација интрапанкреатичних живаца доводе до низа дешавања у ЦНС-у, који доводе до појаве бола. (70) Интрапанкреатично ремоделирање нерава, као и сличне промене у висцеросенсорном кортексу, изгледају као да су кључни фактори који доприносе патогенези хроничног бола код ХП-а. (71) Слаба корелација између структурних промена у панкреасу и јачине бола и постојања бола код пацијента који су имали тоталну панкреатектомију, потврђују кредибилитет ове хипотезе централне сензибилизације. (72)

1.2.2.5. Дијагностичке методе и одређивање стадијума болести

Потврда дијагнозе ХП-а представља изазов за клиничаре. Хистологија је дијагностички златни стандард за хронично панкреатитис, али биопсија панкреаса је потенцијално опасна и не обавља се рутински. (73)

Велики број тестова и имиџинг метода снимања говоре у прилог компликованом задатку постављања дијагнозе ХП-а, јер не постоји идеалан тест или дијагностичка процедура, којом се са сигурношћу може рећи да пацијент болује од ХП-а. Дијагноза се тешко успоставља поготову код пацијената са тзв. раним ХП-ом (познатим као ХП са минималним променама), обзиром да ови пацијенти имају симптоме ХП-а, али немају радиолошку абнормалност. (74)

Рађене су многе студије у циљу побољшања дијагностификовања ХП-а, али се није дошло до златног стандарда у дијагнози. Некада је ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) била проглашена потенцијалним златним стандардом у дијагностици ХП-а, али како он процењује само дукталну анатомију и

потенцијалне аномалије исте, неке студије су показале да може указати на ХП код гојазних или старих особа иако у додатним дијагностичким поступцима ХП није доказан – лажно позитивни резултат. (75,76)

Дефинитивна дијагноза ХП-а се потврђује биопсиом ткива панкреаса, уз патохистолошку потврду, коју врло често није једноставно извести, при чему се пацијент доводи у стање могућих компликација, насталих у току или након узимања узорка ткива панкреаса за патохистолошку потврду.

Комбинацијом клиничке слике, имицин процедура, функционалним тестовима и дефинитивном патохистолошком верификацијом потврђујемо постојање ХП-а.

Компјутеризована томографија (ЦТ) се сматра најбољим почетним тестом у дијагностици ХП-а. Предности ЦТ-а су да је широко доступан, показује детаљан преглед морфолошких промена панкреаса које се виде код ХП-а, а посебно су корисне у откривању промена код узнапредовалог стадијума болести. Такође може брзо да процени патолошка стања невезана за панкреас, која могу опонашати ХП. Још једна предност ЦТ-а је његова способност да детектује различите компликације акутног и хроничног панкреатитиса, као што су псеудо-цисте, опструкција билијарног или дуоденалног система, венску тромбозу, псеудоанеуризме и панкреатичне фистуле. (66) У току ЦТ прегледа код ХП-а се верификују проширени панкреасни канал (68%), атрофија панкреаса (54%) и калцификације у панкреасу (50%). (77) Треба имати на уму да се некада на ЦТ прегледу не могу детектовати патолошки супстрати тј. да се панкреас види као орган без морфолошких промена, а да пацијент болује од ХП-а.

У последње три деценије, и поред тога што је ЦТ доживео значајна побољшања (као што је мултидетекторска и мултифазна слика са контрастом), постоје значајна ограничења у дијагностиковању ХП-а, посебно у процени дукталне анатомије панкреаса, као и у детектовању раног ХП-а. Магнетна холангиопанкреатографија (МРЦП) и секретин побољшани МРЦП (сМРЦП) су и осетљивији и специфичнији за карактеристичне промене виђене у ХП-у. Специфичне предности МРЦП евалуације у ХП-у су боља визуализација паренхима панкреаса и канала. Паренхимске промене које се визуелизују преко МР-а укључују атрофију панкреаса, неправилну контуру главе или тела, хетерогени паренхим. Дукталне промене укључују дефекте интрадукталног пуњења, који су често индикативни за каменац, дилатацију главног панкреасног канала, дилатацију бочних грана, контуру неправилног канала и смањену усаглашеност након примене секретина. (78) Иако не постоје стандардизовани критеријуми за дијагностиковање хроничног панкреатитиса уз употребу МРЦП-а, предложени су системи за оцењивање слике панкреаса који описују промене које се виде у почетном до тешком ХП-у. Генерално, Кембриџ класификација се може модификовати како би се класификовали МРЦП налази. Са све већом употребом сМРЦП-а, потребан је формални систем оцењивања који оцењује и паренхимске и дукталне промене, јер то може боље усмеравати клиничаре у раној дијагнози ХП-а.

Секретин побољшани МРЦП (сМРЦП) омогућава неинвазивни приступ за процену егзокрине функције панкреаса. Секретин је пептид који подстиче ћелије у каналу панкреаса да ослободе течност богату бикарбонатом у танко црево. Слично директним тестовима функције панкреаса, овај метод користи интравенско апликовање секретина и након тога региструје промене интензитета Т2 (хиперинтензивне промене), које се виде у каналу панкреаса. Ово се користи као сурогат маркер егзокрине функције панкреаса. Секретин побољшани МРЦП омогућава бољу визуализацију панкреасних канала као и бочних грана у односу на конвенционални МРЦП. Пре сМРЦП-а, ЕРЦП се сматрао златним стандардом за дијагнозу због његове способности да детектује суптилне промене у каналима панкреаса и бочним гранама. То је због ретроградног

давања контраста који доводи до прекомерног ширења канала панкреаса. (79) У просеку, здрави појединци ће проширити канал панкреаса на око 2/3 његовог пречника као одговор на администрацију секретина. Ово се смањује како се тежина болести погоршава, што је вероватно због настанка фиброзе унутар жлезде. (79) Друга карактеристика функције панкреаса која се може пратити сМРЦП-ом је брзина протока панкреасног сока кроз панкреасни канал. Једна студија је испитала 76 пацијената са ХП-ом и мерила промене волумена воде у танком цреву. Ово је квантификовано и упоређивано са временом и брзином протока панкреасног сока. Брзине протока су упоређене код пацијената са панкреасном болешћу различитог степена, у односу на контролну групу испитаника са нормалним ткивом панкреаса. Утврђено је да контролна група испитаника има статистички значајну разлику у брзини протока од $7,4 \pm 2,9 \text{ ml/min}$, у поређењу са $5,3 \pm 2,4 \text{ ml/min}$ код тешког ХП-а, $3,8 \pm 3,1 \text{ ml/min}$ у атрофији панкреаса и $5,3 \pm 2,4 \text{ ml/min}$ код испитаника са опструкцијом панкреасног канала изазваном конкрементима. Ови резултати указују да се брзина протока кроз канал панкреаса смањује са повећањем степена фиброзе панкреаса и атрофијом. Поред тога, ова студија је показала да се сМРЦП потенцијално може користити за процену спектра патологије панкреаса, а не само ХП-а. (80)

Ендоскопски ултразвук (ЕУС) је дијагностичка метода која се све чешће користи у потврди дијагнозе хроничног панкреатитиса. Као што је већ речено, ХП у раној фази болести се тешко дијагностификује и врло често се меша са другим обољењима. Управо у овој подгрупи пацијената ЕУС има највећи потенцијал да помогне у дијагностковању ХП-а. Као и МРЦП, ЕУС процењује и паренхимске и дукталне промене у панкреасу за дијагнозу ХП-а. (78,81,82) Међународна радна група је предложила укупно девет ЕУС критеријума (4 паренхимска и 5 дуктална) за дијагнозу ХП-а. (83) Присуство више од пет критеријума даје дефинитивну дијагнозу ХП-а. Пацијенти са 2 до 5 критеријума имају неодређену дијагнозу и треба их детаљно даље обрадити тестирањем функције панкреаса.

Због недостатка стандардизације у оквиру тумачења ЕУС-а у дијагностици ХП-а, развијени су *Rosemont* критеријуми. Ови критеријуми представљају консензусно мишљење 32 ендоскопичара, са циљем да се створи стандарднији приступ у тумачењу налаза ЕУС-а у ХП-у. (81) На крају састанка развијени су главни и споредни критеријуми. Главни критеријуми су подељени на А и Б. Главни критеријум А је укључивао хиперехогена жаришта са сенкама и калкулусима у главном панкреасном воду. Главни критеријум Б је укључивао лобуларност. Остали критеријуми су били: дилатација канала (већи од 3.5 мм), присуство циста панкреаса, неправилан канал панкреаса, проширене бочне гране (веће од 1 mm), хиперехогени зид канала, нити, хиперехогена жаришта без сенке и лобуларност са неконтинуираним лобулама. (81) Директно поређење *Rosemont* критеријума са стандардним критеријумима показује неспецифичност у дијагностковању ХП-а, у поређењу са тестирањем функције панкреаса. Исти нису специфични када је у питању рани ХП.

Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП) је модалитет који се у последње време ретко користи за дијагнозу ХП-а. Омогућава детаљан панкреатограм, који може показати неке промене у вези са хроничном фиброзом и атрофијом ткива панкреаса. Међутим, након појаве ЦТ-а, МРЦП-а и ЕУС-а, његова употреба је обично ограничена пре свега на терапијске интервенције а мање на дијагностику ХП-а. ЕРЦП је инвазивна дијагностичка процедура и носи пост-процедуралне ризике, нарочито настанак панкреатитиса након ЕРЦП-а. Из тих разлога, Америчко друштво за гастроинтестиналну ендоскопију препоручило је да се ЕРЦП користи у дијагностици ХП-а, када се другим методама снимања не може доказати ХП. (84)

Тестови функције панкреаса (ТФП) се обично класификују као индиректни (неинвазивни) или директни (инвазивни). (85) Индиректни ТФП се односе на процену егзокрине функције панкреаса без директне хормонске стимулације жлезде. Примери индиректних ТФП-ова укључују серумски трипсиноген, фекалну еластазу и фекалне масти. Директни ТФП укључују хормонску стимулацију панкреаса било путем секретина или холецистокинина (ССС).

Предност индиректних ТФП-ова је у томе што су јефтини, неинвазивни и лако се изводе, па се могу обављати амбулантно. Један од таквих тестова је сакупљање фекалне масти у трајању од 72 сата. Сакупљање фекалних масноћа се обично не користи у дијагностичком алгоритму за хронични панкреатитис, већ је корисно у оцењивању степена егзокрине дисфункције, код пацијената са установљеним ХП-ом и одговором на суплементацију ензима панкреаса. (86) Када се правилно изведе, ово је одличан тест за квантификовање стеатореје. Међутим, због велике потребе за сарадњом пацијента за сакупљање столице и координацију са лабораторијом, многи клиничари избегавају овај тест, посебно у дијагностичкој процени ХП-а. Уобичајенији индиректни ТФП је фекална панкреасна еластаза-1. (87) Одређивање серумског трипсиногена такође спада у индиректне ТФП-ове. (88)

Директни ТФП процењују функцију и ацинусних и дукталних ћелија панкреаса путем аспирације дуоденалног садржаја, а након стимулације било ССС или секретином. (89) Када се панкреас стимулише са ССС, панкреасни ензими се мере у дуоденалном садржају, а концентрација бикарбоната се мери из течности након стимулације секретина. У једној великој ретроспективној студији, пацијенти који су имали симптоме који се односе на ХП, али не и радиографски доказ болести, су подвргнути секретин ТФП (сТФП) тесту и након тога су праћени више година, како би се установило да ли ће развити ХП. Позитиван сТФП је дефинисан као $< 75 \text{ mEq/l}$ дуоденалне течности (сакупљен 15, 30, 45 и 60 минута након стимулације). Седамдесет пацијената је имало негативан сТФП, а 20 пацијената је имало позитиван сТФП. Од оних са позитивним сТФП-ом, њих 9 је касније развило ХП, док је у групи са негативним сТФП-ом, од њих 70, само двоје развило ХП. Осетљивост и специфичност дијагностиковања ХП-а са сТФП-ом износили су 82% и 86%. Наведено указује да је сТФП изузетно користан у одбацивању дијагнозе ХП-а у пацијената који имају хронични абдоминални бол као један од симптома.

Директни ТФП и ЕУС су изузетно корисни у дијагностиковању раног ХП-а. (90) Комбинацијом ове две дијагностичке процедуре, са већом специфичношћу, можемо рећи да се ради о ХП-у.

Укратко, дијагнозу ХП-а можемо рутински утврдити код оних пацијената са тешким обољењем и очигледним калцификацијама на ЦТ-у. Са друге стране, код пацијената са раним ХП-ом, је теже доћи до потврдне дијагнозе ХП-а. Дијагностичка обрада болесника сумњивог на ХП мора да прати поступност у раду, од неинвазивних према инвазивним дијагностичким процедурама, такозвани *step by step* принцип (принцип корак по корак). Након темељног анамнестичког испитивања и физикалног прегледа, потребно је урадити основне биохемијске претраге, као што су липаза, амилаза, метаболички и електrolитни статус и индиректне ТФП-ове (фекална еластаза-1, серумски трипсин), који имају добру осетљивост за тешке форме ХП-а и могу да отклоне потребу за другим дијагностичким тестовима. Када постоје нејасноће, потребно је урадити МРЦП за детаљнију процену стања паренхима и панкреасног канала. Ако дијагноза ХП-а није потврђена, треба урадити ЕУС са или без тестирања функције панкреаса. ЕРЦП остаје дијагностички тест последње линије и ретко се треба користити изван терапеутских сврха, због могућег настанка тешке форме акутног панкреатитиса. Будућност утврђивања постојања ХП-а треба да буде усмерена ка

оптимизацији постојећих дијагностичких алата, како би се прецизније дијагностиковао рани ХП. Постоји мишљење да је најбољи начин за успостављање дијагнозе, код ових пацијената, тестирање функције панкреаса уз корелацију са резултатима ЕУС-а. (65) Компликације ХП-а су честе и обухватају повишени интрапанкреатични притисак, псеудоците, фистуле или апсцесе, стенозу дуоденума и билијарног канала, калкулозу, васкуларне поремећаје и неоплазме, те је због тога рано утврђивање дијагнозе ХП-а изузетно важно због правовременог лечења. (91,92)

1.2.2.6. Терапија хроничног панкреатитиса

Терапија ХП-а може бити конзервативна, хируршка и радиолошка. (47,93,94)

1.2.2.6.1. Конзервативно лечење хроничног панкреатитиса

Конзервативни третман пацијената оболелих од ХП-а у основи представља престанак конзумирања алкохола и цигарета, те употреба суплемената, аналгетика, инхибитора протонске пумпе и других медикамената и процедура, која ће довести до смањења бола и повећања квалитета живота.

Поред хроничног бола и неухрањеност је велики проблем код пацијената са ХП-ом. Компликације везане за ендокрину и егзокрину инсуфицијенцију панкреаса утичу на смртност пацијената са ХП-ом. (95,96)

Егзокрина инсуфицијенција панкреаса се клинички манифестује као стеатореја, губитак тежине, неухрањеност, метаболичка болест костију и недостатак витамина и минерала. Као резултат егзокрине инсуфицијенције панкреаса долази до губитка килограма и потхрањености, због неправилности у процесу варења и малапсорпције масти. Праћена је и хиповитаминозом витамина растворљивих у мастима (А, Д, Е и К), као и хипокалцемијом, хипомагнезијемом, смањеним нивоом цинка, тиамина, фолне киселине. (97) Три пута је већи ризик од остеопорозе код пацијената са ХП-ом него у општој популацији. (98)

Нормалан панкреас производи најмање 90.000 јединица липазе по оброку (мерено Америчком или Европском јединицом по фармакопеји). Из наведеног разлога супституциона терапија има за циљ да обезбеди до 90 000 јединица липазе по оброк. Како пацијенти са ХП-ом луче одређену количину панкреасних ензима, али недовољно, те како се ствара и желудачна липаза, није неопходно надоместити супституцијом свих 90000 јединица липазе по оброку, тако да је за нормализацију варења препоручена доза 50000 јединица липазе уз пуне оброке и половина при конзумацији међуброка. (97,99)

Ефикасност супституционе терапије ензимима панкреаса у терапији ХП-а је доказана у односу на варење масти и протеина, квалитет живота и нутритивни статус. (100,101,102)

Кисео желудачни садржај и прекомерни раст бактерија у цревима смањују ефикасност супституционе терапије ензимима панкреаса. Уколико при супституционој терапији немамо адекватан клинички одговор, треба размотрити примену инхибитора протонске пумпе, који смањују киселост желудачног садржаја, као и увођење антибактеријских лекова. (100,101,103)

Ендоскопски третман калкулозе и стенозе панкреасног канала

У око 20 % пацијената са ХП-ом настају бенигне стриктуре и стенозе главног панкреасног канала. У прошлости су се оне искључиво решавале хируршким путем, ресекционим или дренажним процедурама. У последње време се све чешће користи ЕРЦП дилатација и постављање пластичног или металног стента у панкреасни канал, кад год је та процедура изводљива.

Калкулуси главног панкреасног канала се стварају у 10 до 20% пацијената са ХП-ом. За разлику од ранијег хируршког третмана, сада се у терапију уводи екстракорпорална литотрипсија, слично као и приликом разбијања бубрежних калкулуса. Након литотрипсије ради се ЕРЦП, да би се у потпуности очистио панкреасни канал од фрагмената разбијеног калкулуса. Поред екстракорпоралне литотрипсије, у неким студијама је описана употреба интрадукталног ласера или електрохидрауличке литотрипсије пероралним путем приступа, са успехом од 43% до 100% у разбијању конкремената. (104,105)

Накупљање панкреасне течности настаје након панкреатитиса, трауме, или хируршких захвата. У ревидираној Атланта класификацији, наупљање течности је дефинисано као последица акутног или хроничног панкреатитиса. Код ХП-а је дефинисана као псеудоциста и ограничена панкреасна некроза (*walled-off pancreatic necrosis- WOPN*). (27) Третирање панкреасних течности може бити хируршко и конзервативно.

Прва трансмурална ЕУС дренажа псеудоцисте панкреаса је учињена 1992.године (106). Процедура је од тада призната и користи се због високог процента успешности, сигурности и ефикасности. У неким студијама дренажа панкреасне течне колекције, вођена ЕУС-ом, представља прву линију у терапији пацијената са наведеном компликацијом ХП-а, због евидентног краткорочног побољшања квалитета живота, смањења јачине бола и смањених трошкова болничког лечња, у поређењу са хируршким третманом (отворене дренажне процедуре) (107). Перкутана радиолошка дренажа панкреасне течне колекције под контролом УЗ-а или МСЦТ-а такође представља методу избора код анатомски доступних течних колекција.

Блокада целијачног плексуса и неуролиза целијачног плексуса

Да би снизили јачину бола код пацијената са ХП-ом, који је иначе водећи симптом болести, користи се блокада целијачног плексуса. Блада целијачног плексуса се изводи убризгавањем локалног анестетика, најчешће са кортикостероидима, у близину целијачног плексуса. С друге стране, целијаколиза се изводи инсталирањем етанола у околину целијачног плексуса. Из наведеног разлога ефекат целијаколизе је дуготрајнији. (108)

Целијаколиза је посебно корисна у случајевима појаве нежељених дејстава опиоидних аналгетика, када се иста комбинује са другим аналгетичима, али је дужина трајања повољног терапијског ефекта свега око три месеца, што је краће од очекиваног. (109)

Пре целијаколизе, пацијенте треба упознати о релативно кратком временском периоду без бола након интервенције, што је много краћи временски период од очекиваног. (110,111)

Радиофреквентна аблација (РФА) целијачног ганглиона-целијаколиза уз помоћ ЕУС-а доводи до смањења бола и бољег квалитета живота у односу на претходно наведени начин за извођење целијаколизе. (112)

У блиској будућности, такав начин лечења пацијената са јаким боловима и умањеним квалитетом живота, може привући пажњу као метода избора при конзервативном лечењу (113).

1.2.2.6.2. Хируршко лечење хроничног панкреатитиса

Класичне индикације за операцију код ХП-а су опструкција панкреасног канала, васкуларна опструкција, сумња на неоплазму и абдоминални бол са неуспехом конзервативних опција лечења. (114)

Идеална операција за ХП треба да буде дизајнирана тако да искључи постојање малигнитета, обезбеди дуготрајно ублажавање болова и елиминише компликације ХП-а. Требало би да буде што је могуће једноставнија и најбезбеднија и да сачува преостале ендокрине и егзокрине функције панкреаса. (115)

1.2.2.6.2.1. Технике хируршког лечења

Хируршке процедуре у лечењу ХП-а могу бити дренажне процедуре, ресекционе процедуре, комбиноване дренажне и ресекционе процедуре и денервационе процедуре.

1.2.2.6.2.1.1. Дренажне процедуре

Код пацијената са изолованим псеудоцистама панкреаса, а нарочито код пацијената са историјом тешке епизоде акутне појаве панкреатитис, дренажни поступак у облику цистојејностомије са *Roux-and-Y* реконструкцијом је још увек хируршка процедура избора. Лева ресекција панкреаса може бити добра алтернатива у случајевима са великим цистама у репу панкреаса. Код пацијената са дукталном дилатацијом, без упалне масе у глави панкреаса, латеролатерална панкреатикојејностомија (*Partington and Rochellea* процедура) представља ефикасну дренажу операција, која је заменила претходно изведену процедуру каудалне дренаже. Док ове дукталне дренажне операције имају добру примарност стопе успеха, њихов дугорочни исход је лош. (116,117) Ове процедуре су обећавајуће само ако је канал суштински проширен (> 7 mm), што је случај у само око 25% случајева. (118) Из ових разлога, чисте дренажне процедуре су замењене техникама које комбинују ресекцију и дренажу.

Декомпресија

Када је главни канал панкреаса проширен више од 7 мм и нема инфламаторног псеудотумора на глави панкреаса, узрок повишеног притиска (хипертензија) у главном каналу панкреаса или паренхимска хипертензија могу бити узрок бола. Извођење декомпресије може постићи задовољавајуће резултате, који ће редуковати бол. (118,119,120)

1.2.2.6.2.1.1.1. Дивалова процедура (*Du-Val*)

Како би се решио проблем паренхимске хипертензије код пацијената са ХП-ом, *Du-Val* и Золингер су 1954. године, независно спроводили декомпресију главног канала панкреаса. Они су извршили ресекцију репа панкреаса и извели тзв. *end-to-side* панкреатикојејуностомију остатка панкреаса са јејунумом, за постизање ретроградне дренаже канала панкреаса. Међутим, ова метода је применљива само код опструкције главног панкреасног вода лоциране у глави панкреаса и последичне дилатације дисталног дела главног панкреасног вода. Ова метода често доводи до постоперативне стенозе главног панкреасног вода. Рецидив болних симптома је чест, те се ова метода ретко користи у клиничкој пракси.

1.2.2.6.2.1.1.2. Пестов–Гилиспи процедура (*Puestow and Gillispie*)

У циљу решавања проблема учесталих стриктура панкреасног канала у *Du-Val* поступку, Пестов и Гилесби су 1958. године први предложили *Puestow and Gillispie* процедуру. У овој процедури, слезина и реп панкреаса се ресецирају, а панкреасни канал се уздужно отвори. Уздужно отворен панкреасни канал се затим повезује са јејунумом помоћу латеро-латералне панкреатикојејуностомије, чиме се постиже дренажа панкреасног сока и смањује учесталост настанка каснијих стеноза панкреасног канала. Процедура *Puestow and Gillispie* примарно се користи у случајевима вишеструких стриктура или камења у каналу панкреаса. Међутим, ова сложена процедура обично резултира озбиљним траумама код пацијената са ХП-ом, те није широко примењивана у клиничкој пракси.

1.2.2.6.2.1.1.3.Партингтон–Рошелова процедура (*Partington and Rochellea*)

Две године након што су Пестов и Гилесби предложили своју процедуру, Партингтон и Рошел су исту модификовали. У Партингтон-Рошеловој процедури целокупни канал панкреаса се лонгитудинално отвори, а читав отворени канал панкреаса се анастомозира са јејунумом преко панкреатикојејуностомије, уз презервацију репа панкреаса и слезине. Процедура Партингтон-Рошел максимално чува ткиво панкреаса и минимизира утицај оперативног захвата на ендокрину и егзокринску функцију панкреас. (121) Применом ове методе је постоперативна стопа морталитета код пацијената са ХП-ом нижа за 3%, а стопа морбидитета за 20% у односу на *Puestow and Gillispie* процедуру. (122)

1.2.2.6.2.1.2. Ресекционе процедуре

1.2.2.6.2.1.2.1. Дистална панкреатектомија са или без спленектомије

Уколико пацијенти са ХП-ом имају руптуру дисталног дела панкреасног канала или постоји сумња на малигне туморске масе дисталног панкреаса и уколико је пречник главног панкреасног канала мањи од 5 мм, изводи се обично дистална панкреатектомија (ДП). Тренделенбург је 1882. године први извео ДП-у код једног пацијента са тумором панкреаса. (123) На Клиници Мејо је 1913.године, стандардизована процедура ДП. Стандардни опсег ресекције дисталног панкреаса укључује тело панкреаса и реп панкреаса. Честа компликација након ДП-е је фистула панкреаса и њена учесталост је до 7% пацијената. (124,125,126) Учесталост шећерне болести код болесника са ХП-ом након ДП-е је 17% до 85% (127). Ова процедура одстрањује ткиво панкреаса, а операција може да утиче на ендокрину и екзокрину функцију панкреаса у различитим степенима, стога треба пажљиво размотрити њен бенефит.

1.2.2.6.2.1.2.2. Тотална панкреатектомија (ТП)

Године 1944. по први пут су *Priestley* и сарадници успешно лечили болесника са хиперинзулинемијом коришћењем тоталне панкреатектомије (ТП). Како је ТП повезана са бројним компликацијама, морталитетом и губитком панкреасне функције, хирурзи су је углавном напустили. ТП је индикована само када ХП захвата целу површину панкреаса, када постоји инсулин-зависни дијабетес мелитус, функција панкреаса је изгубљена, када постоје хируршке компликације у лечењу панкреаса (као што су фистула панкреаса или цурење анастомозе) и када постоји непоправљив постоперативни бол. (128,129) ТП у комбинацији са ауотрансплантацијом Лангерхансових острваца се често користи за смањење или спречавање дијабетеса повезаног са ТП-ом.

1.2.2.6.2.1.2.3. Дуоденум презервирајућа панкреатектомија

У последње време скоро напуштена хируршка техника у лечењу ХП-а. Уклања се скоро сав панкреас, осим мањег дела панкреаса уз сам дуоденум.

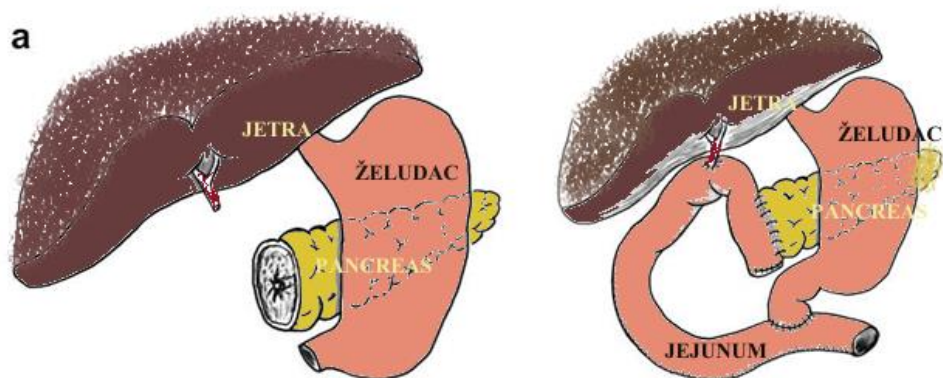
1.2.2.6.2.1.2.4. Крауш-Виплова цефалична дуоденопанкреатектомија (*Kausch–Whipple*)

Године 1935. Випл је са сарадницима успешно извршио цефаличну дуоденопанкреатектомију (ЦДП) код једног пацијента са ампуларним тумор. Исте године је ова процедура први пут примењена код пацијента са малигним тумором главе панкреаса. Године 1946. Випл је описао искуство примене проксималне ЦДП-е у лечењу пацијената са хроничним калцификујућим панкреатитисом у смислу смањења бола. Ресекциони опсег у овој процедури укључује дуоденум и дисталну трећину желуца. Од 1946. године цефалична дуоденопанкреатектомија по Виплу се све више примењује у третману пацијената са ХП-ом. (130) После више од пола века примене, Виплова процедура је потврђена као ефикасан метод за лечење бола и компликација у ХП-у. Крајем седамдесетих година прошлог века, захваљујући континуираном побољшању хируршке технике, Виплова процедура је примењивана у великој мери. (131)

1.2.2.6.2.1.2.5. Пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија (*Traverso-Longmire*)

Године 1978, Траверсо и Лонгмајер су описали своје искуство са извођењем пилорус презервирајуће панкреатодуоденектомија (ПППД) код пацијената са ХП-ом. (132,133,134,135) Сматрали су да се очувањем нормалне физиолошке функције пражњења желуца смањују компликације изазване субтоталном гастректомијом и избегава губитак функције желудачне дигестије и апсорпције, смањујући на тај начин појаву постоперативне малнутриције. (135,136,137)

Опсег ресекције ПППД-е је у суштини исти као класични Виплов поступак. Током хируршког захвата, дуоденум се пресеца на 2 cm дистално од пилоруса. Десна желудачна артерија, гастродуоденална артерија и одговарајући вагусни нерв, те десна гастроепиплоична артерија се презервирају. Поред тога, желудац, пилорус, и почетни део дуоденума 1,5 до 2 cm испод пилоруса су такође сачувани. Дуготрајни болни симптоми у 90% пацијената се побољшавају након ПППД-е. (138,139) Главна компликација ПППД-е је привремено успорено пражњење желуца. (139,140,141)



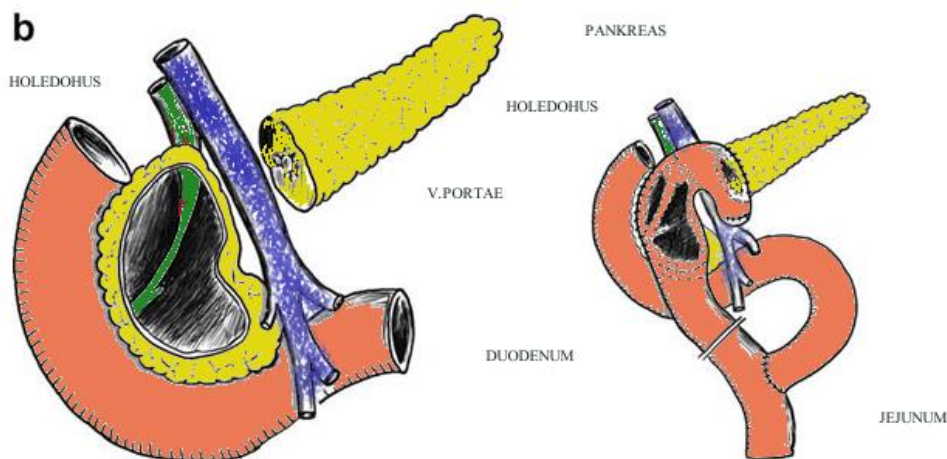
Слика 1.9. Пилорус презервирајућа дуоденопанкреатектомија(Traverso-Longmire)

а) Парцијална панкреатодуоденектомија (овде приказана као пилорус-презервирајући поступак). Глава панкреаса је уклоњена заједно са дуоденумом. Реконструкција се изводи панкреатојејуностомијом, хепатикојејуностомијом и дуоденојејуностомијом (ако се чува пилорус). Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 25.01.2023.г.) из *O. Strobel et al. / International Journal of Surgery 7 (2009) 305–312*

1.2.2.6.2.1.3. Дренажне и ресекционе процедуре

1.2.2.6.2.1.3.1. Бегерова операција (*Beger*)

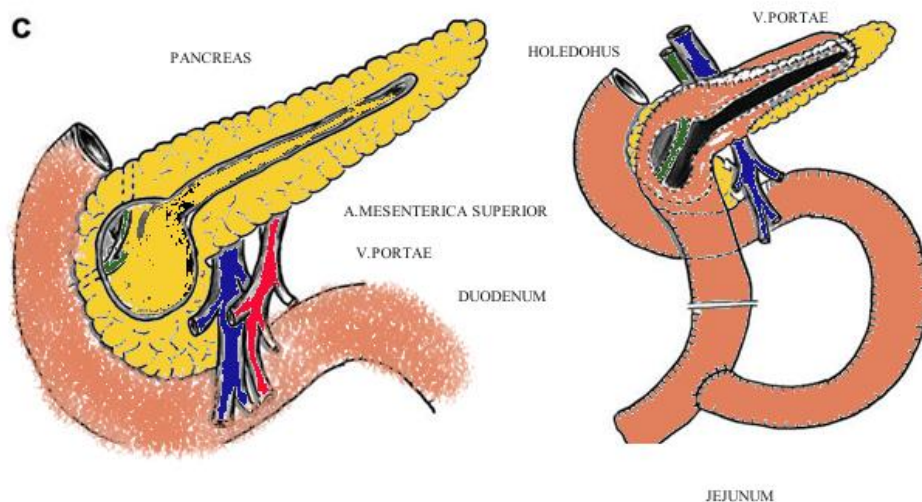
Почетком седамдесетих година прошлог века Бегер, немачки хирург, приметио је да су инфламаторне масе код пацијената са ХП-ом обично присутне на глави панкреаса. Године 1972. Бегер је извео прву дуоденум-презервирајућу ресекцију главе панкреаса (ДППХР), названу Бегер-ова процедура код пацијента са ХП-ом. Хируршка искуства са поступком ДППХР-е су сажета и објављена 1980. године, након што је Бегер извео укупно 52 процедуре. (142) Кључни кораци Бегер-ове процедуре су трансекција у врату панкреаса изнад порталне вене, ресекција маса главе панкреаса, очување задњег дела грана гастродуоденалне артерије, чиме се чува снабдевање крвљу дуоденума и интегритет доњег краја заједничког жучног канала, да би се постигао декомпресиони ефекат у заједничком жучном каналу и дуоденуму. Проксимални канал панкреаса је лигиран, а дистални крај се користи за панкреатикојејуностомију. (Слика 1.10.) Предност Бегер-ове процедуре је очување физиолошке функције желуца, дуоденума и заједничког жучног канала. У неким искусним болницама, стопа смртности ове операције је ниска (0% до 3%), а стопа рецидива је 15% до 32%. (143)



Слика 1.10. Бегер-ова процедура (Beger) b) Бегер-процедура. Гуштерача је сецирана на нивоу порталне вене. Глава панкреаса је одстрањена и дуоденум је сачуван танким слојем ткива панкреаса, као и главни жучни вод. Реконструкција се изводи са две анастомозе, са остатком репа панкреаса и остатком главе панкреаса и са Roux-and-Y јејуналном вијугом. Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 25.01.2023.г.) из *O. Strobel et al. / International Journal of Surgery 7 (2009) 305–312*

1.2.2.6.2.1.3.2. Фрејова операција (Frey)

Године 1987, нови, модификовани тип дуоденум-презервирајуће ресекције главе панкреаса (ДППХР), је извео Фреј. Поступак подразумева локалну ресекцију главе панкреаса у комбинацији са уздужном панкреатикојејуностомјом (Слика 1.11.). (144) Фреј-ева процедура је комбинација Бегер-ове процедуре и Партингтон-Рошелове процедуре. У поређењу са Бегер-овом процедуром, Фреј-ова процедура има мањи ресекцијски распон на глави панкреаса. Поред тога, комбинована је са латеро-латералном панкреатикојејуностомијом, те на тај начин панкреасни сок може тећи дуж канала панкреаса, у смеру репа панкреаса. Индикувана је код пацијената који имају опструкцију панкреасног канала у нивоу главе и репа, као и код мањих упалних маса на глави панкреаса. Са друге стране Фреј-ова процедура није индикувана када постоји велика инфламаторна маса у глави панкреаса, без стенозе дисталног дела панкреасног канала. (145) Како је показала ретроспективна рандомизована контролисана студија стопа рецидива ХП-а након Фреј-еве процедуре је 19%, а код ПППД-е се описује стопа рецидива ХП-а од 53%. Друга студија је показала да је стопа рецидива после Фреј-еве процедуре 22%, а након Бегеровог поступка, 32%. Стопа седмогодишње ендокрине инсуфицијенције након Фреј-ове процедуре је 86%, а након ПППД-е је 96%. Стопа осмогодишње ендокрине инсуфицијенције након Фреј-ове процедуре је 78% , док је код Бегер-ове процедуре 88%. (146,147,148,149,150)

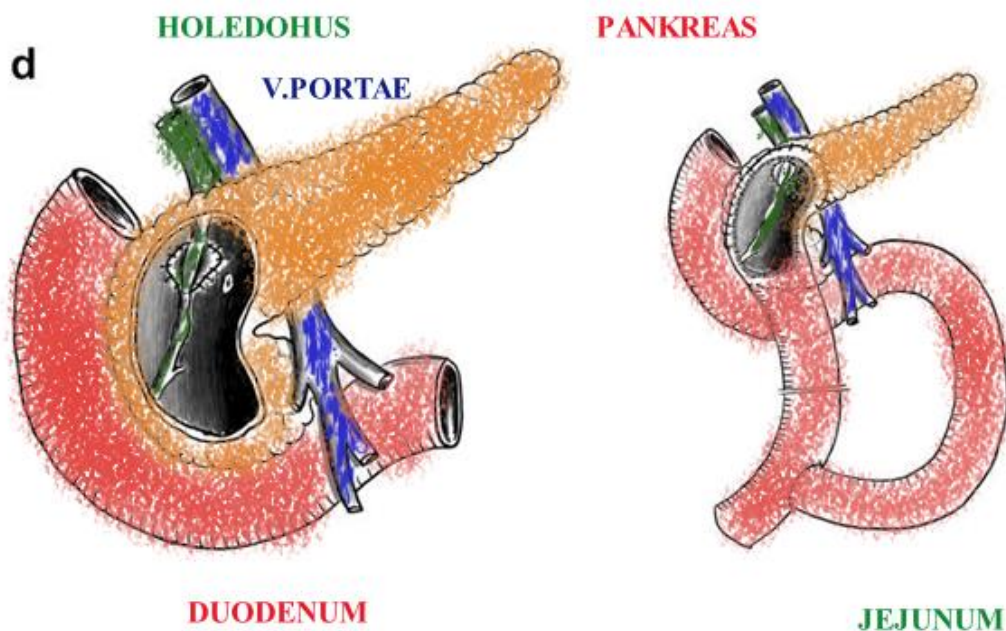


Слика 1.11. Фрејова операција (Frey) . c) Фреј-ова процедура. Фреј-ов поступак комбинује ексцизију главе панкреаса, са уздужном дисекцијом канала панкреаса према репу. Реконструкција се врши анастомозом са *Roux-and-Y* јејуналном вијугом. У поређењу са процедуром по Бегеру степен ресекције главе панкреаса је мањи, међутим, реконструкција је лакша јер захтева само једну анастомозу панкреаса. Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 25.01.2023.г.) из *O. Strobel et al. / International Journal of Surgery 7 (2009) 305–312*

1.2.2.6.2.1.3.3. Остале процедуре: Берн, Избицки, Имаизуми (*Berne, Izbicki, Imaizumi*)

Берн процедура

Gloor је са сарадницима 2001. године, у циљној групи пацијената са ХП-ом, код којих је верификована портална хипертензија, модификовао Бегерову процедуру и Фрејев поступак и презентовао нову методу лечења хроничног панкреатитиса - Берн процедуру. (151) Ресекција ткива панкреаса на нивоу порталне вене је обично тешка због упале или порталне хипертензије. У Бернској процедури ова ресекција се не изводи. Бернска процедура има опсег ресекције главе панкреаса сличан Бегеровом поступку. Очуван је врат панкреаса, а *Roux-en-Y* анастомоза се изводи између главе панкреаса и јејунума. (Слика 1.12.) Функције егзокриног и ендокриног панкреаса су побољшане након процедуре. Оперативно време и дужина хоспитализације пацијената, који су били подвргнути Берновој процедури, су били краћи у поређењу са ПППД-ом и Бегеровом процедуром. (152,153) У закључку једне од студија се наводи да је Бернска процедура ефикасна и безбедна хируршка процедура са стопом смртности од 0% до 1% и стопом рецидива ХП-а од 20% до 23%.(154)



Слика 1.12. Берн процедура (Berne). d) Берн модификација је техничко поједностављење Бегеровог поступка. Обим ресекције главе панкреаса је упоредив са Бегер-процедуром. Међутим, панкреас се не ресецира на нивоу порталне вене. Дакле, реконструкција се може извести са једном једином анастомозом гуштерача са Roux and Y јејуналном вијугом. Жучни канал се може отворити и може се обавити унутрашња анстомоза (као што је приказано на слици). Прилагођено уз одобрење аутора (e-mail од 25.01.2023.г.) из *O. Strobel et al. / International Journal of Surgery 7 (2009) 305–312*

Хамбуршка модификација Фрејеве процедуре–Избицки процедура

Izbicki је са сарадницима 1998. године модификовао Фрејев поступак и развио је хамбуршку процедуру. (155) Ова процедура је применљива код пацијената са ХП-ом, код којих је пречник панкреасног вода мањи од 3 mm. Избицки процедура има велики обим ресекције главе панкреаса и централног дела уцинатног процесуса који се такође ресецира. Ткиво панкреаса се ресецира у облику латиничног слова В (V). (156,157)

Imaizumi модифиција Бегерове процедуре

Hatori и сарадници су 2009. године предложили модификацију Бегерове процедуре и назвали је *Imaizumi* процедура. (155) *Imaizumi* процедура је комбинација Бегеровог поступка и ДППХР. Посебно је корисна код лечења пацијената са ХП-ом, који имају стенозу заједничког жучног канала. У поређењу са конвенционалном Бегеровом процедуром, *Imaizumi* процедура има већи опсег ресекције главе панкреаса и заједничког жучног канал, а код пацијената са ХП-ом који укључује интрапанкреасни жучни канал. Више од 90% пацијената има постоперативно ублажавање бола. Поред тога, у поређењу са ПППД процедуром, степен егзокрине и ендокрине инсуфицијенције панкреаса након извођења *Imaizumi* процедуре је нижи, док су постоперативне компликације и стопа смртности између ове две процедуре без значајније разлике. Код пацијената са ХП-ом, који имају промене у глави панкреаса и стриктуру жучних канала, лоцирану у глави панкреаса, *Imaizumi* процедура је корисна метода хируршког третмана. (155)

1.2.2.6.2.1.4. Поступци денервације

Поступци денервације подразумевају неуролизу целијачног плексуса (НЦП) било ендоскопским, перкутаном или хируршким приступом.

1.2.2.6.2.1.4.1. Неуролиза целијачног плексуса (НЦП)–Спланхницектомија

Неуролиза целијачног плексуса (НЦП) је техника која може потенцијално побољшати контролу бола код ХП-а и самим тим може да смањи употребу опиоидних аналетика. (158) Ова метода се најчешће изводи убризгавањем локалног анестетика, у комбинацији са апсолутним алкохолом, у неуралну мрежу целијачног плексуса, са намером аблације ткива које преноси бол из панкреаса и суседних висцералних органа. У садашњој клиничкој пракси се користи готово искључиво у случајевима када се контрола бола не може регулисати коришћењем системске аналетске терапије (САТ). (159) НЦП подразумева хируршку спланхнектомију, перкутану неуролизу целијачног плексуса (ПКНЦП), и неуролизу целијачног плексуса уз коришћење ендоскопског ултразвука (ЕУС-НЦП). Две најчешће практиковане методе су задња ПКЦПН, обично под контролом МСЦТ-а или флуороскопски и ЕУС-ЦПН. Било је много контроверзи о томе који пут и које специфичне технике треба да буде златни стандард заснован на ефикасности и безбедности. Ово је делимично последица недостатка добро осмишљених рандомизираних контролисаних студија и недостатка студија које директно упоређују ова два модалитета. Штавише, постоје недавни подаци који сугеришу да употреба НЦП, као терапије бола, не мора бити једина или најбоља опција и да рани НЦП, изведен у време постављања дијагнозе, може спречити или успорити настанак бола и конзумацију опиоидних аналетика. (160) Неуролиза целијачног плексуса (НЦП) остаје опција у високом ризику код пацијената којима је потребна додатна терапија пост-оперативно. Иако мање инвазивна него оперативно лечење, ова метода се показала корисном у купирању болова у само 10% пацијената са ХП-ом, на период од 24 недеље, а за две трећине пацијената је требало додатно хируршко лечење. (161)

1.2.2.7. Нежељени ефекти лечења

Нежељени ефекти лечења се пре свега огледају у неадекватном купирању бола, као основног симптома, код пацијената са хроничним панкреатитисом, а самим тим и недовољног побољшања квалитета живота пацијената са хроничним панкреатитисом. Такође се у нежељене ефекте лечења могу сврстати и компликације дијагностичких и терапеутских процедура као што су крварење, акутни панкреатитис, те смртни исход, као најтежи нежељени ефекат лечења.

1.3. Процена одговора на лечење

Без обзира на примењене мере лечења, сама дужина трајања болести негативно утиче на квалитет живота (*Quality of Life-QoL*) пацијената са ХП-ом. (162)

Како физиолошка мерења и лабораторијски параметри не пружају довољан увид у пацијентово психолошко стање и задовољство, упитници за мерење квалитета живота хроничних болесника помажу у перцепцији самог пацијента, везаној за хронично обољење, што је за њих важније од објективних показатеља. (163) Из тог разлога често је присутан феномен у клиничкој пракси да два пацијента која задовољавају исте клиничке критеријуме имају дијаметрално различите резултате оцене свакодневних животних активности или емоционалног аспекта квалитета живота. (163,164)

Процена одговора на лечење пацијената са ХП-ом се може утврђивати коришћењем упитника за процену квалитета живота и јачину бола

Дефиниција упитника: Упитник је унапред формулисани скуп питања који се користи за прикупљање података о клиничком стању, социјалном положају, изложености различитим факторима.(165) Сваки упитник, који пацијент попуњава, мора задовољити специфичне психометријске критеријуме, како би био употребљив као дескриптивна мера утицаја болести на здравље или као мера резултата у клиничким истраживањима. (166)

Анализирањем упитника, који су попуњени од стране испитаника или посредника (особа које их негују), уколико испитаник није у стању да попуни упитник, се врши процена квалитета живота. Циљ је да упитник буде што једноставнији, да у себи садржи делове који су релевантни у описивању квалитета живота, као и неке делове специфичне за болест која се испитује.(167) Посебно је важно код клиничких испитивања да се евалуација упитника заснива на тестирању поузданости и валидности као и на тестирању сензитивности. (168)

Специфични упитници за одређени клинички ентитет, садрже и питања специфична за одређене болести, те су осетљивији на промене настале као последица баш тих болести, тако да их не можемо применити на здравој популацији, односно код пацијената који болују од других хроничних болести. (169)

Њих користимо за процену квалитета живота особа са одрђеним хроничним обољењима и код особа које имају симптоме сличне симптомима код тих обољења. Тако се скала за мерење утицаја обољења од артритиса (*Arthritis Impact Measurement Scale-AIMS*) користи код пацијената са реуматоидним артритисом, а скала европске

организације за лечење оболелих од рака (*European Organization for Research on Treatment of Cancer-EORTC*) код пацијената са туморима и сл. (170,171)

Процена квалитета живота правовремено идентификује промене које су настале као последица утицаја хроничне болести унутар сваког домена посебно. То нам омогућава да на адекватан начин делујемо и спроведемо циљане интервенције ради побољшања, субјективно и објективно доживљеног квалитета живота. (167)

1.4. Квалитет живота болесника са хроничним панкреатитисом

Развој медицине доводи до пада морбидитета и морталитета, а такође доводи до пораста инциденце хроничних болести, те самим тим и до пораста броја пацијената који су вишегодишњи корисници услуга здравственог система. (172,173) Из године у годину расте интерес за проучавање квалитета живота у медицини, нарочито у хроничним болестима. Први пут термин квалитет живота (*Quality of Life-QoL*) користе психолози и социолози у својим истраживањима средином 20. века. Овај термин се у медицини појављује први пут 1975. године, када је уведен у *Index Medicus* у одељку филозофије, а као посебан ентитет се појављује 1977. године. Непосредно иза тога се уводи термин “здравствено условљен квалитет живота” (*Health-related quality of life*). Тим термином је дефинисан субјективан однос болесника према сопственој болести, њеном лечењу и животу уопште. (174) Постоји више дефиниција *QoL*. Најшире је прихваћена дефиниција Светске здравствене организације (СЗО) где се *QoL* дефинише као “перцепција властите животне позиције од стране појединца, у контексту културе и вредносног система у коме живи, а у вези је са његовим циљевима, очекивањима, стандардима и интересовањима”. (175)

Cummins наводи 7 појмова релевантних за субјективну компоненту квалитета живота: материјално благостање, здравље, продуктивност, интимност, сигурност, место у друштву и емоционално благостање (177)

За коначно дефинисање *QoL* још увек не постоји консензус, али се сви слажу да га карактеришу субјективно искуство особе која описује свој *QoL* и концепт који обједињује: осећај физичке спремности пацијента, психолошке/емоционалне аспекте, задовољавајуће функционисање у социјалним оквирима (професионалне активности, породични живот, итд.)

1.4.1. Начини процене квалитета живота

Квалитет живота код хроничних болесника се испитује у: клиничким испитивањима (ради доношења закључака везаних за успех медицински интервенција у смислу побољшања квалитета живота), планирању трошкова здравственог система, у склопу мерења користи одређених медицинских поступака и ради стицања увида у ниво здравља испитаника. (177,178,179)

Недостатак „златног стандарда“ или мерне јединице тј. недостатак скале, која би омогућила поређење квалитета живота у различитим популацијама, регијама и кроз време, представља највеће ограничење у интерпретацији мерења квалитета живота. (180) Као један од упитника за квалитет живота користи се и *Short Form 36 (SF-36)*. Подељен је у осам поглавља са укупно 36 питања везаних за здравље. Поглавља су: 1. физичко функционисање; 2. ограничења због физичког здравља; 3. телесни болови; 4. опште здравље; 5. виталност; 6. социјално функционисање; 7. ограничења због емоционалних проблема; 8. психичко здравље. (181,182)

SF-36 се користи у циљу поређења релативног оптерећења пацијента везаног за болест у општој и специфичној популацији. Овај упитник мери квалитет живота везан за здравље, као посебан ентитет. При избору упитника за процену квалитета живота, потребно је јасно дефинисати у истраживању шта испитујемо. (183)

Често употребљавана валидирана скала за процену *Qol* је *EuroQol-5D (EQ-5D)*. Садржи 5 поглавља: мобилност, лична нега, уобичајене активности, бол/нелагодност, анксиозност/депресија, а у сваком поглављу пацијенти се класификују у 5 функционалних група. (184,185,186) Упитник *EQ-5D* се користи за евалуацију здравственог стања и утрошка у току лечења пацијената, као и процене укупне ефикасности здравствене заштите и здравља становника једне земље. Представља стандардизовану меру здравственог стања, која је полазна тачка за даљу евалуацију одређених здравствених стања, третмана у лечењу пацијената и чини основу за прављење здравственог профила. Као упитник, погодан је за анкетирање на клиникама, у интервјуима, акетама које се раде путем писама. Сам упитник се састоји из два дела. Први део је описни систем а други визуелна аналогна скала (*VAS*). Описни систем мери пет карактеристика везаних за стање пацијента: покретљивост, бригу о себи, уобичајене активности, бол/нелагодност и анксиозност/потиштеност. *EQ-5D-3L* (верзија 3 нивоа) је у употреби од 1990. године. У овом моделу свака димензија има три нивоа тежине. Нова верзија *EQ-5D*, настала 2005. године, укључују пет нивоа тежине (5 нивоа тежине) у свакој од постојећих пет *EQ-5D* димензија и зове се *EQ-5D-5L*. Пет нивоа су описани као: нема проблема, мањи проблем, умерен проблем, озбиљан проблем, и јако озбиљан проблем.

1.5. Бол код болесника са хроничним панкреатитисом

За лечење и рехабилитацију пацијената са хроничним болом, од велике је важности поставити јасну дијагнозу која укључује основну патологију и механизме хроничног бола. Разлика између синдрома хроничног примарног бола и синдрома хроничног секундарног бола пружиће бољу интеграцију са другим гранама медицине, када је бол претежно симптом неке друге болести (хронични секундарни болни синдроми), док нуди лаицима и људима са хроничним болом, помоћ у разумевању шта није у реду када је хронични бол сам по себи болест (синдроми хроничног примарног бола). (187)

Синдроми хроничног секундарног бола повезани су са другим болестима као основним узроком, за које се бол у почетку може сматрати симптомом. Хронични секундарни висцерални бол дефинише се као трајни или понављајући бол који потиче

из унутрашњих органа региона главе/врата и торакалне, трбушне и карличне шупљине. (188)

Дијагностички ентитети у овој категорији су подељени према: главним основним механизмима, тј. механичким факторима (нпр. вуча и опструкција), васкуларним механизмима (исхемија и тромбоза) или трајном упалом. (189)

Хронични бол је „родитељски код“ за 7 других кодова који чине најчешће клинички релевантне групе стања хроничног бола: (1) хронични примарни бол; (2) хронични бол повезан са раком; (3) хронични постхируршки или посттрауматски бол; (4) хронични неуропатски бол; (5) хронична секундарна главобоља или орофацијални бол; (6) хронични секундарни висцерални бол; и (7) хронични секундарни мишићно-скелетни бол. (187)

ХП и бол повезан са њим, је комплексан клинички синдром који има разоран ефекат на оне који пате од њега. Може се описати као група поремећаја, са различитим етиологијама и вишеструким патолошким процесима, што доводи до анатомске и физиолошке деструкције нормалне функције панкреаса. Упркос бројним узроцима и вишеструким теоријама патогенезе, заједничка особина у различитим групама пацијената је бол; бол коју неки описују као неподношљив и немилосрдан. То је бол који доминира у сваком аспекту живота пацијента са ХП-ом. То је процес болести који обично доводи до вишеструких хоспитализација, повезаних компликација (дијабетес, неухрањеност, псеудоцисте) и могућих терапијских интервенција, као што су блокови живаца, ендоскопске дренажне процедуре и сложене операције. Очекивано трајање живота код хроничног панкреатитиса се скраћује и постоји повећан ризик од развоја рака панкреаса. Ослањање на опиоидне аналгетике је уобичајено и, у многим случајевима, неопходно. (190)

Бол је доминантан симптом ХП-а који утиче на квалитет живота, смањену активност, незапосленост и увећава трошкове здравственог система једне земље. (101) Анатомске и морфолошке промене се не разликују код особа са болним панкреатитисом и оних са безболним панкреатитисом. Како се панкреасна фиброза погоршава, псеудоцисте панкреаса могу изазвати јаке болове код хроничног панкреатитиса. (190)

Као главни узрочници настанка бола у ХП-у помињу се повећани притисак у панкреасу (нпр. интрадуктални притисак, интерстицијална хипертензија панкреаса, или исхемија) и неурогени узроци. (45)

Дуктална хипертензија се често сматра најчешћим узроком бола, што је засновано на концепту да дукталне стриктуре и калкулуси могу изазвати дукталну опструкцију, што доводи до повећаног дукталног притиска током излучивања панкреасног сока, а самим тиме и до настанка бола. (191,192) Доказано је да је улога алкохола у панкреатитису поспешивање формирања калкулуса при панкреасној секрецији. Присуство калкулуса узрокује инфламаторну реакцију која доводи до стварања ожилјака и стриктура које затим повећавају интралуминални притисак. (193)

Клиничке студије су заиста потврдиле повишени интрадуктални притисак (ИДП) у панкреасу код пацијената са ХП-ом. На пример, нормалан ИДП је у распону од 7 до 15 *mmHg* док је ИДП од 20 до 80 *mmHg* измерен код пацијената са ХП-ом. (194) Сродна теорија се фокусира на интерстицијалној хипертензији, која је била већа код пацијената са болним ХП-ом, него у безболној форми ХП-а (нпр, медијана од 7 *mmHg* vs 22.5 *mmHg*). Код пацијената са болом, дренажне процедуре које укључују главни

канал или псеудоцисту панкреаса, често резултирју ублажавањем бола и смањењем интерстицијалног притиска на нормални ниво. (195)

Хипотеза о исхемији заснива се на концепту да повећани интерстицијални притисци и околна фиброза могу повећати васкуларни отпор који доводи до смањења перфузија ткива панкреаса. (196,197,198,199,200) Симулирајући хронични панкреатитис у мачака, којом приликом је главни панкреас вод опструиран пет недеља, што је довело до хистолошких промена сличаних хроничном панкреатитису код људи, установљено је да је проток кроз панкреасни канал тада довео до повећања и дукталног и интерстицијалног притиска. Код ХП-а губитак растељивости вероватно доводи до компартмент синдрома, у којем секреција доводи до повећања и дукталног и интерстицијалног притиска, који могу бити делимично или потпуно ублажени операцијом панкреаса Такође је дошло до смањења протока крви кроз панкреас у моделу мачке, што сугерише могућу исхемију панкреаса. (196,197,201)

1.5.1. Начини процене јачина бола

Процена јачине бола се врши различитим упитницима за процену јачине бола, као што су упитника о болу *McGill Pain Questionnaire (MPQ)*, његовом скраћеном верзијом *Short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)*, визуелном аналогном скалом (*VAS*) и другим упитницима.

Објављивање оригиналног упитника о болу *McGill Pain Questionnaire (MPQ)* (*Melzack, 1975*) представљало је својеврсну (р)еволуцију у испитивању бола. До увођења упитника, бол се углавном описивао и мерио у смислу интензитета, али захваљујући *MPQ*, квалитативни аспект бола препознат је као важан чинилац укупне болне сензације. *MPQ* се може користити за стандардну процену жалби на бол код пацијента, за дијагностику и контролу ефеката терапија и/или ублажавања болова код појединачних пацијената. (202)

Базирајући се на оригиналном упитнику, 1978. године. је *McGill* објавио побољшану верзију упитника-*Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)*. Кратка верзија *McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)* је настала 1987.године, и развијена је за употребу у специфичним истраживачким окружењима, у којима је време за добијање информација од пацијената ограничено и пожељно је више информација од оне које дају скале, које преваходно мере интензитет бола, као што су: индекс тренутног бола- (*Present Pain Intensity-PPI index*) и визуелна аналогна скала- (*visual analogue scale – VAS*). (204)

SF-MPQ је испрва развијен за одрасле пацијенте са хроничним болом, укључујући бол због реуматских обољења, али су недавна истраживања показала његову употребљивост и за пацијенте са акутном болом у доњем делу леђа. (205) Састоји се из три дела. У првом делу упитника је 15 придева (дескриптора), који описују бол испитаника, (4 афективна и 11 сензорних), од којих се сваки на Линкертовој бодовној скали (*Likert scale*) оцењује од 0 до 3 (не постоји=0; слаб=1; средњи=2; јак=3. Укупан бодовни скор је од 0 до 45 за сензорни део и од 0 до 12 за афективни део. Ових 15 дескриптора је изабрано на основу њихове учесталости при описивању бола од стране пацијената, са различитим акутним и хроничним боловима. У укупном збиру имамо три резултата за бол код испитаника. Први је укупан збир за

сензорне дескрипторе, други је укупан збир за афективне дескрипторе, док трећи представља укупан збир свих дескриптора.

У другом и трећем делу упитника *SF-MPQ* имамо индекс тренутног бола- (*Present Pain Intensity (PPI) index*) и визуелну аналогну скалу- (*visual analogue scale – VAS*)

Индексом тренутног бола-*PPI* се мери општи интензитет бола у тренутку испитивања, тј. попуњавања упитника. Састоји се од шест одговора, који су по Линкертовој бодовној скали (*Likert scale*) оцењени од 0 до 5. (нема бола=0; слаб=1; нелагодан=2; мучан=3; ужасан=4; и несносан=5). *PPI* је саставни део *SF-MPQ*, али се бодује одвојено. (204,206,207,208)

SF-MPQ садржи и 10 *cm* дугу визуелну аналогну скалу- (*visual analogue scale– VAS*) за просечан бол током протекле седмице. Бодовање се уписује у милиметрима (*mm*). (204,206,207,208)

Упоређујући *SF-MPQ* са *MPQ* је доказан довољан ниво сензитивности *SF-MPQ*, који упитник валидира као такав, те се исти до сада користио у више наврата за разичито порекло бола (порођајни бол, хронични карлични бол и бол код системске склерозе). (204,209.210,211,212,213,214,215,216,217,218)

У Србији до сада није рађена нити једна студија везана за квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са ХП-ом. Упитници које користимо у нашој студији до сада нису употребљавани у анализирању квалитета живота пацијената са ХП-ом лечених оперативно у односу на конзервативно лечене пацијенте. Студија би потврдила или оспорила утицај хируршких процедура на побољшање квалитета живота пацијената са ХП-ом, те наведене упитнике увела у свакодневну клиничку праксу за процену тренутног квалитета живота болесника са ХП-ом, што би помогло при одлуци о тренутку престанка конзервативног и преласка на оперативни третман пацијената са ХП-ом.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1. Упоредити квалитет живота оперисаних и конзервативно лечених пацијената са хроничним панкреатитисом уз помоћ стандардизованог упитника *EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L)*.
2. Упоредити интензитет бола оперисаних и конзервативно лечених пацијената са хроничним панкреатитисом уз помоћ *Short Form McGill Pain Questionnaire (SF MPQ)*.

2.2. ХИПОТЕЗА

1. Пацијенти код којих је хронични панкреатитис третиран хируршким путем имају бољи квалитет живота у односу на пацијенте лечене конзервативном терапијом.
2. Хируршки третирани пацијенти са хроничним панкреатитисом имају мањи интензитет бола у односу на пацијенте који су конзервативно третирани.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Ретроспективном опсервационом студијом смо анализирали пацијенате са хроничним панкреатитисом који су лечени или хируршким или конзервативним путем.

3.1. СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА

Научно истраживачки рад под називом “Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом“ обухвата укупно 50 пацијената са ХП-ом, израчунато на основу снаге студије. Анализирани су пацијенти са ХП-ом, који су лечени у Војномедицинској академији, у периоду од 01.01.2008. до 31.12.2017. Протокол студије је одобрен од стране Етичког одбора Војномедицинске академије у Београду. Након детаљно пружених информација пацијентима, добијен је пристанак информисаног пацијента. Сви прегледи, биохемијске анализе, дијагностичке методе, конзервативна терапија и оперативно лечење су урађени у Војномедицинској академији у Београду. Дијагноза ХП-а, у сваког пацијента, је потврђена радиолошким методама, ендосонографијом и компјутеризованом томографијом. Сваки пацијент, осим детаљне анамнезе и стандардног физичког прегледа, има комплетне биохемијске анализе, нарочито оне које се односе на функцију егзокриног и ендокриног панкреаса: ниво амилазе, затим концентрацију глукозе, калијума, натријума и калцијума, као и вредности аспартат аминотрансферазе (АСТ), аланин аминотрансферазе (АЛТ) и билирубина. Евидентиран је и број и изглед столица, како на почетку болести тако и током праћења пацијената након увођења терапије.

Критеријуми за укључење у студију су: постављена дијагноза ХП-а на основу постојања симптома, биохемијских и радиолошких анализа, пацијенти старости од 18-80 година и пацијенти који очекивано реагују на терапију, тј. без парадоксалних појава.

Критеријуми за искључивање из студије су немогућност давања пристанка информисаног пацијента за учешће у студији, пацијенти који не желе да учествују у студији и ментално ретардирани пацијенти.

3.2. ПРОТОКОЛИ ЛЕЧЕЊА ПАЦИЈЕНАТА

Укупно је анализирано 50 пацијената, који су подељени у две групе, са по 25 пацијената: група конзервативно-неоперативно лечених пацијената и група хируршки лечених пацијената.

Група са конзервативним третманом, 25 пацијената: У оквиру медикаментозног лечења пацијената примењивани су следећи медикаменти: аналгетици (укључујући и опијате у најтежим случајевима), Н2 блокатори или инхибитори протонске пумпе, инфузиони раствори, по потреби и лекови за снижавање нивоа шећера у крви, као и супституциона терапија, нарочито препарати са ензимима (липаза, амилаза, протеаза-креон и панкреатин).

Група са хируршким лечењем, 25 пацијената: У пацијената, који су одабрани за хируршку интервенцију, примењене су оперативне технике у зависности од одређених индикација. Технике обухватају екстирпацију евентуалних калкулуса у дуктусу панкреатикусу или билијарису, постављање стента, холецистектомију, оперативну

санација стенозе жучних и панкреасних водова, као и дуоденума, успостављање панкреатико-јејуналне или цисто-јејуналне анастомозе, спленектомију и сфинктеротомију. Главне индикације за хируршку интервенцију су углавном неподношљив абдоминални бол који не реагује на примењену аналгетичну терапију и појава компликација које се не могу лечити конзервативно.

3.3. ПРОЦЕНА ОДГОВОРА НА ТЕРАПИЈУ

Процена одговора на терапију је вршена помоћу два инструмента мерења. Први инструмент мерења је упитник *EuroQol-5 dimension*, за процену квалитета живота пацијената са ХП-ом. Други инструмент мерења је упитник за процену јачине бола пацијената са ХП-ом - *Short Form MvGill Pain Questionnaire*.

3.4. ИСТРУМЕНТИ МЕРЕЊА

На основу захтева електронском поштом, од стране *EuroQol Research Foundation* и *MvGill Pain Questionnaire* одобрен нам је и достављен стандардизовани упитника *EuroQol-5 dimension*, односно *Short Form MvGill Pain Questionnaire*, на српском језику који смо користили у истраживању. Ради се о мултидимензионалним упитницима, путем којих се добија квантитативна и квалитативна процена бола. Користе се најчешће при процени хроничног бола, код когнитивно очуваних особа. У њима се, осим на опис самог бола, питања односе и на утицај бола на свакодневни живот: општу активност, способност кретања, расположење, спавање, уживање у животу, односе са другим људима.

Сви пацијенати су попуњавали *SF-MPQ* упитник о болу (прилог 1) која се састоји од 15 питања на која се даје један од четири понуђена одговора (не постоји, слаб, средњи или јак бол). Ова питања служе да опишу квалитет и квантитет бола. Такође се процењује, уз помоћ визуелно-аналогне скале, јачина бола изражена у јединици *mm* (опсег вредности је 0 до 100). Ова питања се односе на седмицу пре самог тренутка испитивања, а затим трећи део упитника процењује јачину бола у самом тренутку анкетирања пацијента.

Квалитет живота је процењен уз помоћ *EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L)* упитника о здрављу (прилог 2). Упитник је добијен од *EuroQol Research Foundation*, где је већ преведен 2017. године на наш језик и валидиран за нашу популацију. На дан анкетирања пацијент је заокружио један од 5 понуђених одговара, на свако од пет питања, која се тичу покретљивости, бриге о себи, уобичајених дневних активности, бола/нелагодности и узнемирености/потиштености. Затим су пацијенти одговарали, на скали од 0 до 100, на питање колико је добро или лоше здравствено стање, из њихове личне перспективе.

Упитник за процену *Qol-EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L)*.

Попуњавајући упитник, анкетирани обележава једну од коцкица понуђених као одговор, који најприближније описује његово здравствено стање на дан анкетања, за сваку од 5 димензија. Сваки одговор се вреднује једном цифром од 1 до 5. Бројеви од 1-5 се не сабирају. Други део представља визуелна аналогна скала (*VAS*), дужине 20 cm, која је обележена од 0 до 100. Најгоре здравствено стање које се може замислити је обележено са 0, а најбоље са 100. Ова оцена се, по оцени истраживача, користи као квантитативна мера у медицинском третману одређеног здравственог стања. (184,185,186)

Упитник *Short Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)*

Упитник *SF-MPQ* је добар за прикупљање података у кохортним студијама и клиничким испитивањима, као и за употребу у свакодневной клиничкој пракси у рутинском процењивању бола. (211)

Дескриптори бола су обједињени и сврстани у три димензије доживљаја бола:

- речи које описују чулне квалитете бола у погледу временских, просторних својстава, притиска, топлоте и других карактеристика
- речи које описују афективне квалитете у смислу напетости, страха и аутономних симптома који се јављају у склопу бола
- речи које описују субјективну оцену укупног интензитета и искуства бола. (203)

3.5. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података је урађена у статистичком компјутерском програму, *PASW Statistics*, верзија 18. Све атрибутивне варијабле су представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија је тестирана Хи-квадрат тестом. У случају да се радило о таблицама контингенције 2*2, онда је коришћена Јетсова корекција континуитета, док код очекиваних учесталости испод 5 коришћен је Фишеров егзактни тест. Све континуалне варијабле су представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације са 95% интервалом поверења, односно медијане и интеркварталним распоном у зависности да се радило о подацима који испуњавају критеријуме за нормалну расподелу или не, док смо за разлике у континуалним варијаблама користити Студентов *t* тест за независне или зависне узроке или Ман-Витнијев тест или Вилкоксон тест, у зависности од нормалности расподеле која је проверена на основу Колмогоров-Смирновљевог теста. Корелација између варијабли испитана је уз помоћ Пирсове или Спирманове корелације, а јачина корелације је процењивана на основу Кохенових критеријума: $r > 0,5$ веома јака корелација; $r 0,3-0,49$ средње јака корелација; $r < 0,29$ слаба корелација. Све анализе су процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати су представљени табеларно и графички.

4. РЕЗУЛТАТИ

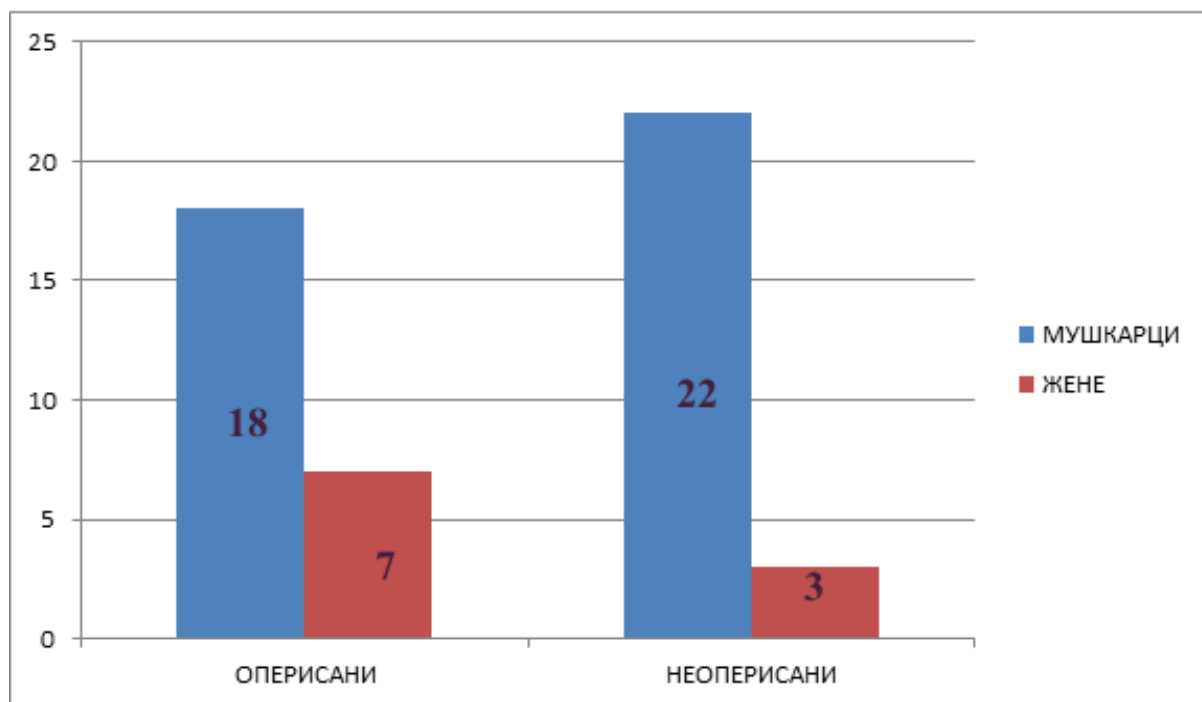
У студију је укључено 50 пацијената. Пацијенти су подељени у две групе: Неоперисани и оперисани. Просечна старост неоперисаних пацијената износила је $51,08 \pm 11,61$ година, док је просечна старост оперисаних пацијената износила $48,56 \pm 11,91$ година. Најмлађи пацијент у групи неоперисаних имао је 30 година, а најстарији 69 година, док је у групи оперисаних пацијената најмлађи пацијент имао 22 године, а најстарији 76 година. Од укупног броја неоперисаних пацијената, 22(88%) пацијента су били мушкарци, док је 3(12%) пацијената женког пола. Од укупног броја оперисаних пацијената, 18(72%) су били мушкарци, док је 7(28%) пацијената женког пола.

Дистрибуција пацијената по групама у односу на пол је приказана у табели бр. 3.

Табела бр. 3. Демографске карактеристике пацијената. Вредности су приказане као број (%) или као средња вредност \pm стандардна девијација.

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Пол:			
Мушки	22 (88%)	18 (72%)	0,289*
Женски	3 (12%)	7 (28%)	
Старост	51,08 \pm 11,61	48,56 \pm 11,91	0,452#

* *Fisher's Exact test*; # *Independent samples t test*



Графикон бр. 1. Дистрибуција по полу и старости је врло слична у обе групе, а разлика није статистички значајна (*Fisher's Exact test*; $p=0,289$).

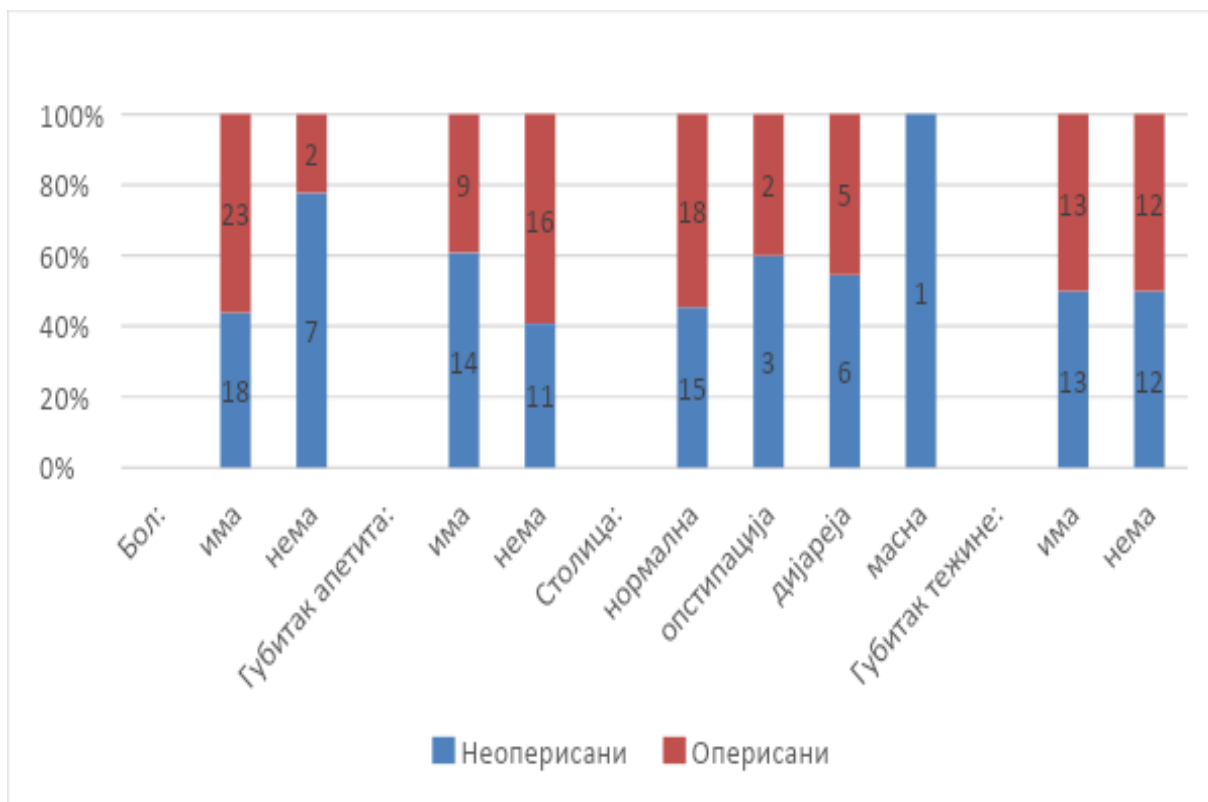
Дистрибуција карактеристичних симптома и знакова болести, као што су бол, губитак апетита, столица и губитак телесне тежине код неоперисани и оперисаних је приказана у табели бр. 4

Табела бр. 4. Клиничке карактеристике пацијената (симптоми и знаци болести). Вредности су приказане као број (%) или као медијана (интерквартални распон: 25-75 перцентил).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Бол:			
Има	18 (72%)	23 (92%)	0,141*
Нема	7 (28%)	2 (8%)	
Губитак апетита:			
Има	14 (56%)	9 (36%)	0,256 ^{\$}
Нема	11 (44%)	16 (64%)	
Столица:			
нормална	15 (60%)	18 (72%)	0,593 ^{\$}
опстипација	3 (12%)	2 (8%)	
Дијареја	6 (24%)	5 (20%)	
Стеатореја	1 (4%)	-	
Број столица на дан	1 (1-3)	1 (1-2)	0,857#
Губитак тежине:			
Има	13 (52%)	13 (52%)	1,000 ^{\$}
Нема	12 (48%)	12 (48%)	
Губитак тежине у кг	0 (0-11)	1 (0-5)	0,368#

* Fisher's Exact test; ^{\$} Chi-square test; # Mann-Whitney test

Дистрибуција карактеристичних симптома и знакова болести је врло слична у обе групе, а разлика није статистички значајна.



Графикон бр. 2. Дистрибуција карактеристичних симптома оперисаних и неоперисаних пацијената без статистички значајне разлике.

Дистрибуција пацијената по групама у односу на крвне групе је приказана у табели бр. 5.

Табела бр. 5. Крвна група пацијената. Вредности су приказане као број (%).

Крвна група:	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
А+	10 (40%)	10 (40%)	0,261*
Б+	8 (32%)	2 (8%)	
АБ+	2 (8%)	3 (12%)	
О+	5 (20%)	8 (32%)	
О-	-	1 (4%)	
А-	-	1 (4%)	

* Fisher's Exact test

Дистрибуција по крвним групама је врло слична у обе групе, а разлика није статистички значајна (Fisher's Exact test; $p=0,261$).

Табела бр. 6. Лабораторијске вредности пацијената. Вредности су приказане као медијана (интерквартилни распон: 25-75 перцентил).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност*
Седиментација	16,00 (10,50-56,00)	15,00 (6,50-31,50)	0,232
Ц-реактивни протеин	6,80 (3,33-15,50)	4,30 (2,45-7,60)	0,048
Леукоцити	7,40 (5,90-9,82)	9,12 (6,22-13,16)	0,240
Глукоза	6,00 (5,15-7,75)	6,00 (5,15-8,30)	0,961
Билирубин	16,00 (11,50-28,00)	11,00 (9,00-24,50)	0,377
АСТ	29,00 (23,50-56,50)	28,00 (19,00-46,00)	0,168
АЛТ	36,00 (23,00-77,50)	30,00 (21,50-62,50)	0,437
Амилазе	88,00 (46,50-154,00)	73,00 (37,00-108,50)	0,157
СЕА	2,20 (1,30-3,20)	2,60 (1,35-4,21)	0,567
СА 19-9	12,10 (5,65-24,10)	9,60 (4,90-17,15)	0,295
Холестерол	4,65 (3,09-6,08)	4,55 (3,85-5,65)	0,816
Na	141,00 (138,50-143,50)	140,00 (139,00-143,00)	0,845
K	4,60 (4,20-5,15)	3,90 (3,70-4,35)	0,001
Ca	2,35 (2,30-2,46)	2,15 (2,03-2,25)	<0,001

* *Mann-Whitney test*

Дистрибуција лабораторијских вредности по групама је врло слична, а разлика је статистички значајна у односу на Ц-реактивни протеин (0,048), К-калијум (0,001) и Са-калцијум (<0,001).

Дистрибуција дијабетеса, као и терапија дијабетеса, супституциона терапија ензимима панкреаса и терапија аналгетикама по групама је приказана у табели бр. 7.

Табела бр. 7. Коморбидитети и комедикација. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Дијабетес:			
Не	15 (60%)	17 (68%)	0,768*
Да	10 (40%)	8 (32%)	
Терапија дијабетеса:			
нема терапије	16 (64%)	18 (72%)	0,734#
орални антидијабетици	4 (16%)	4 (16%)	
Инсулин	5 (20%)	3 (12%)	
Супституциона терапија:			
Не	4 (16%)	10 (40%)	0,115#
Да	21 (84%)	15 (60%)	
Терапија бола:			
Не	8 (32%)	-	0,007#
Да	17 (68%)	25 (100%)	
Врста терапије бола:			
без терапије	8 (32%)	-	0,011#
опиоидни аналгетици	2 (8%)	2 (8%)	
НСАИЛ	14 (56%)	23 (92%)	
опиоиди + НСАИЛ	1 (4%)	-	

* *Chi-square test*; # *Fisher's Exact test*

Разлика у дистрибуцији коморбидитета и комедикације је статистички значајна у погледу терапије бола (*Fisher's Exact test* $p=0,007$) и врсти терапије бола (*Fisher's Exact test* $p=0,011$). У односу на дијабетес мелитус и супституциону терапију ензимима нема значајне статистичке разлике у дистрибуцији по групама.

Дистрибуција по групама у односу на ултразвучне (УЗ) карактеристике панкреаса је приказана у табели бр. 8.

Табела бр. 8. Ултразвучне (УЗ) карактеристике панкреаса. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
УЗ абдомена:			
нормалан налаз	2 (8%)	-	0,470*
присутна промена	23 (92%)	25 (100%)	
Врста УЗ промене:			
Калцификат	18 (72%)	7 (28%)	0,005*
Псеудоциста	4 (16%)	14 (56%)	
калцификат и псеудоциста	-	2 (8%)	
тромбоза и псеудоциста	1 (4%)	2 (8%)	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика у врсти УЗ промене верификоване при прегледу по групама (*Fisher's Exact test*; $p=0,005$).

Дистрибуција пацијената по групама у односу на EGDS-ERCP је приказана у табели бр. 9.

Табела бр. 9. EGDS-ERCP карактеристике. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
EGDS-ERCP:			
нормалан налаз	6 (24%)	1 (4%)	0,103*
присутна промена	19 (76%)	24 (96%)	
Врста EGDS-ERCP промене:			
Калцификат	15 (60%)	7 (28%)	0,002*
Псеудоциста	4 (16%)	14 (56%)	
калцификат и псеудоциста	-	2 (8%)	
тромбоза и псеудоциста	-	1 (4%)	

* *Fisher's Exact test*

Постоји значајна статистичка разлика по групама у односу на врсту EGDS-ERCP промене (*Fisher's Exact test*; $p=0,002$).

Дистринуција пацијената по групама у односу на МСЦТ карактеристике панкреаса је приказана у табели бр. 10.

Табела бр. 10. МСЦТ карактеристике панкреаса. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
МСЦТ абдомена:			
нормалан налаз	2 (8%)	-	0,470*
присутна промена	23 (92%)	25 (100%)	
Врста УЗ промене:			
Калцификат	18 (72%)	6 (24%)	0,002*
Псеудоциста	4 (16%)	15 (60%)	
калцификат и псеудоциста	-	2 (8%)	
тромбоза и псеудоциста	1 (4%)	2 (8%)	

* *Fisher's Exact test*

Постоји значајна статистичка разлика по групама у односу на врсту МСЦТ промена на панкреасу (*Fisher's Exact test*; $p=0,002$).

Дистринуција пацијената по групама у односу на компликације панкреатитиса је приказана у табели бр. 11.

Табела бр. 11. Компликације панкреатитиса. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност*
Компликације:			
Не	6 (24%)	3 (12%)	0,462
Да	19 (76%)	22 (88%)	
Врста компликација:			
карцином	-	-	1,000
псеудоциста и тромбоза портне вене	19 (76%)	22 (88%)	
Псеудоциста:			
Не	6 (24%)	3 (12%)	0,185
Да	19 (68%)	22 (84%)	
Тромбоза лијеналне вене:			
Не	24 (96%)	23 (92%)	1,000
Да	1 (4%)	2 (8%)	
Плеурални излив:			
Не	24 (96%)	24 (96%)	1,000
Да	1 (4%)	1 (4%)	

* *Fisher's Exact test*

Нема статистички значајне разлике по групама у односу на компликације панкреатитиса.

Дистрибуција пацијената по групама у односу на пушење и алкохол као факторе ризика је приказана у табели бр. 12.

Табела бр. 12. Ризико фактори. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност*
Пушење:			
Не	6 (24%)	8 (32%)	0,753
Да	19 (76%)	17 (68%)	
Алкохол:			
Не	8 (32%)	12 (48%)	0,386
Да	17 (68%)	13 (52%)	

* *Chi-square test*

Нема статистички значајне разлике по групама у односу на факторе ризика.

Врста хирушког захвата код оперисани пацијената и назим процедуре су приказани у табели бр. 13.

Табела бр. 13. Врста хирушког захвата код оперисаних пацијената. Вредности су приказане као број (%).

Врста операције:	Оперисани
Дренажна	11 (44%)
Ресекциона	5 (20%)
Комбинована	8 (32%)
Неуролиза	1 (4%)
Назив процедуре:	
Целиаколиза	1 (4%)
дистална ресекција и спленектомија	3 (12%)
<i>Frey</i>	8 (32%)
<i>Partington-Rochelle</i>	3 (12%)
<i>Roux and Y</i>	8 (32%)
спленектомија и холецистектомија	1 (4%)
<i>Traverso Longmire</i>	1 (4%)

У хируршком лечењу доминирају дренажне 11(44%) и комбиноване 8(32%) операције-процедуре.

Најчешће извођене процедуре су *Roux and Y*, 8 (32%) процедура и *Frey*, 8 (32%) процедура, које заједно чине две трећине свих процедура, укупно 16 (64%)



Графикон бр.3. Назив хируршке процедуре у групи оперативно лечених пацијената.

Дистрибуција покретљивости, као дела квалитета живота по групама, је приказана у табели бр. 14.

Табела бр. 14. Квалитет живота пацијената- покретљивост. Вредности су приказане као број (%).

Покретљивост:	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
немам проблема са кретањем	8 (32%)	24 (96%)	<0,001*
имам малих проблема са кретањем	13 (52%)	1 (4%)	
имам умерене проблеме са кретањем	2 (8%)	-	
имам умерене проблеме са кретањем	2 (8%)	-	
не могу да се крећем	-	-	

* Fisher's Exact test

Постоји статистички значајна разлика у делу квалитета живота који се односи на покретљивост пацијената по групама (*Fisher's Exact test*; $p < 0,001$).

Дистрибуција бриге о себи, као дела квалитета живота по групама, је приказана у табели бр. 15.

Табела бр. 15. Квалитет живота пацијената- бригаа о себи. Вредности су приказане као број (%).

Брига о себи:	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
немем проблема да се сам/а окупам или обучем	16 (64%)	25 (100%)	0,004*
имам малих проблема да се сам/а окупам или обучем	7 (28%)	-	
имам умерене проблеме да се сам/а окупам или обучем	2 (8%)	-	
имам озбиљних проблема да се сам/а окупам или обучем	-	-	
нисам у стању да се сам/а окупам или обучем	-	-	

* *Fisher's Exact test*;

Постоји статистички значајна разлика у делу квалитета живота који се односи на бригу о себи пацијената по групама (*Fisher's Exact test*; $p = 0,004$).

Дистрибуција уобичајених активности, као дела квалитета живота по групама, је приказана у табели бр. 16.

Табела бр. 16. Квалитет живота пацијената- уобичајене активности (нпр. посао, учење, кућни послови, породичне или слободне активности). Вредности су приказане као број (%).

Уобичајене активности:	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
немем проблема са обављањем својих уобичајених активности	15 (60%)	24 (96%)	0,008*
имам малих проблема у обављању својих уобичајених активности	7 (28%)	1 (4%)	
имам умерене проблеме у обављању својих уобичајених активности	-	-	
имам озбиљних проблема у обављању својих уобичајених активности	3 (12%)	-	
нисам у стању да обављам своје уобичајене активности	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика у делу квалитета живота који се односи на уобичајене активности пацијената по групама (*Fisher's Exact test*; $p = 0,008$).

Дистрибуција бола/нелагодности, као дела квалитета живота по групама, је приказана у табели бр. 17.

Табела бр. 17. Квалитет живота пацијената- бол/нелагодност. Вредности су приказане као број (%).

Бол/нелагодност:	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
не осећам бол или нелагодност	1 (4%)	12 (48%)	<0,001*
осећам мало бола или нелагодности	13 (52%)	13 (52%)	
осећам умерен бол или нелагодност	9 (36%)	-	
осећам јак бол или нелагодност	2 (8%)	-	
осећам крајњи бол или нелагодност	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика у делу квалитета живота који се односи на бол / нелагодност пацијената по групама (*Fisher's Exact test; p<0,001*).

Дистрибуција узнемиреност/потуштеност, као дела квалитета живота по групама, је приказана у табели бр. 18.

Табела бр. 18. Квалитет живота пацијената- узнемиреност / потуштеност. Вредности су приказане као број (%).

Узнемиреност/потуштеност:	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
нисам узнемирен/а или потуштен/а	4 (16%)	14 (56%)	0,003*
мало сам узнемирен/а или потуштен/а	10 (40%)	10 (40%)	
умерено сам узнемирен/а или потуштен/а	9 (36%)	1 (4%)	
јасно сам узнемирен/а или потуштен/а	2 (8%)	-	
крајње сам узнемирен/а или потуштен/а	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика у делу квалитета живота који се односи на узнемиреност/потуштеност пацијената по групама (*Fisher's Exact test; p=0,003*).

Дистрибуција пацијената по групама у односу на квалитет живота на добро или лоше здравље данас по VAS је приказана у табели бр. 19.

Табела бр. 19. Квалитет живота пацијената- колико је добро или лоше здравствено стање данас. Вредности су приказане као средња вредност ± стандардна девијација.

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност*
Оцена здравственог стања:	65,88 ± 12,01	84,64 ± 14,79	<0,001*

* *Independent Samples t test*

Постоји статистички значајна разлика у делу квалитета живота који се односи на добро или лоше здравље данас пацијената по групама (*p <0,001*).

Дистрибуција дескриптора пулсирајући, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 20.

Табела бр. 20. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као пулсирајући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Пулсирајући:			
не постоји	5 (20%)	17 (68%)	0,001*
Слаб	10 (40%)	8 (32%)	
Средњи	8 (32%)	-	
Јак	2 (8%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор пулсирајући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,001$).

Дистрибуција дескриптора као струја, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 21.

Табела бр. 21. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као струја, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Као струја:			
не постоји	11 (44%)	21 (84%)	0,003*
Слаб	3 (12%)	4 (16%)	
Средњи	10 (40%)	-	
Јак	1 (4%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор као струја, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,003$).

Дистрибуција пробадајућег дескриптора, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 22.

Табела бр. 22. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као пробадајући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Пробадајући:			
не постоји	7 (28%)	20 (80%)	<0,001*
Слаб	5 (20%)	5 (20%)	
Средњи	11 (44%)	-	
Јак	2 (8%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор пробадајући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p < 0,001$).

Дистрибуција дескриптора оштар, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 23.

Табела бр. 23. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као оштар, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Оштар:			
не постоји	8 (32%)	19 (76%)	0,004*
Слаб	9 (36%)	6 (24%)	
Средњи	7 (28%)	-	
Јак	1 (4%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор оштар, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p = 0,004$).

Дистрибуција дескриптора као грчеви, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 24.

Табела бр. 24. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као грчеви, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Као грчеви:			
не постоји	6 (24%)	12 (48%)	0,100*
Слаб	12 (48%)	11 (44%)	
Средњи	3 (12%)	2 (8%)	
Јак	4 (16%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Нема статистички значајне разлике пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор као грчеви, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,100$).

Дистрибуција дескриптора дуготрајан, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 25.

Табела бр. 25. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као дуготрајан, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Дуготрајан:			
не постоји	6 (24%)	18 (72%)	0,001*
Слаб	13 (52%)	7 (28%)	
средњи	6 (24%)	-	
Јак	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор дуготрајни, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,001$).

Дистрибуција дескриптора врео-горући, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 26.

Табела бр. 26. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као врео-горући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ form X*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Врео-горући:			
не постоји	13 (52%)	18 (72%)	0,181*
Слаб	8 (32%)	7 (28%)	
средњи	3 (12%)	-	
Јак	1 (4%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Нема статистички значајне разлике пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор као врео-горући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,181$).

Дистрибуција дескриптора туп, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 27.

Табела бр. 27. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као туп, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Туп:			
не постоји	11 (44%)	12 (48%)	0,109*
Слаб	10 (40%)	13 (52%)	
Средњи	4 (16%)	-	
Јак	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Нема статистички значајне разлике пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор туп, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,109$).

Дистрибуција дескриптора који даје осећај тежине, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 28.

Табела бр. 28. Интензитет бола пацијената током протекле описан као да даје осећајтежине, седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Који даје осећај тежине:			
не постоји	3 (12%)	12 (48%)	0,029*
Слаб	15 (60%)	11 (44%)	
Средњи	6 (24%)	2 (8%)	
Јак	1 (4%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор који даје осећај тежине, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,029$).

Дистрибуција дескриптора осетљив на додир, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 29.

Табела бр. 29. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као осетљив на додир, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Осетљив на додир:			
не постоји	18 (72%)	22 (88%)	0,133*
Слаб	2 (8%)	3 (12%)	
Средњи	4 (16%)	-	
Јак	1 (4%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Нема статистички значајне разлике пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор осетљив на додир, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,133$).

Дистрибуција дескриптора цепајући, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 30.

Табела бр. 30. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као цепајући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Цепајући			
не постоји	9 (36%)	25 (100%)	<0,001*
Слаб	9 (36%)	-	
Средњи	7 (28%)	-	
Јак	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор цепајући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p < 0,001$).

Дистрибуција дескриптора заморан-исцрпљујући, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 31.

Табела бр. 31. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као заморан-исцрпљујући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Заморан-исцрпљујући:			
не постоји	4 (16%)	20 (80%)	<0,001*
Слаб	11 (44%)	5 (20%)	
Средњи	10 (40%)	-	
Јак	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор заморан-исцрпљујући, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p < 0,001$).

Дистрибуција дескриптора који даје осећај мучнине, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 32.

Табела бр. 32. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као даје осећај мучнине, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Који даје осећај мучнине:			
не постоји	10 (40%)	18 (72%)	0,020*
Слаб	10 (40%)	7 (28%)	
Средњи	5 (20%)	-	
Јак	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор који даје осећај мучнине, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,020$).

Дистрибуција дескриптора који изазива страх, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 33.

Табела бр. 33. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као да изазива страх, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Који изазива страх:			
не постоји	4 (16%)	15 (60%)	0,010*
Слаб	14 (56%)	8 (32%)	
Средњи	5 (20%)	2 (8%)	
Јак	2 (8%)	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор који изазива страх, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,010$).

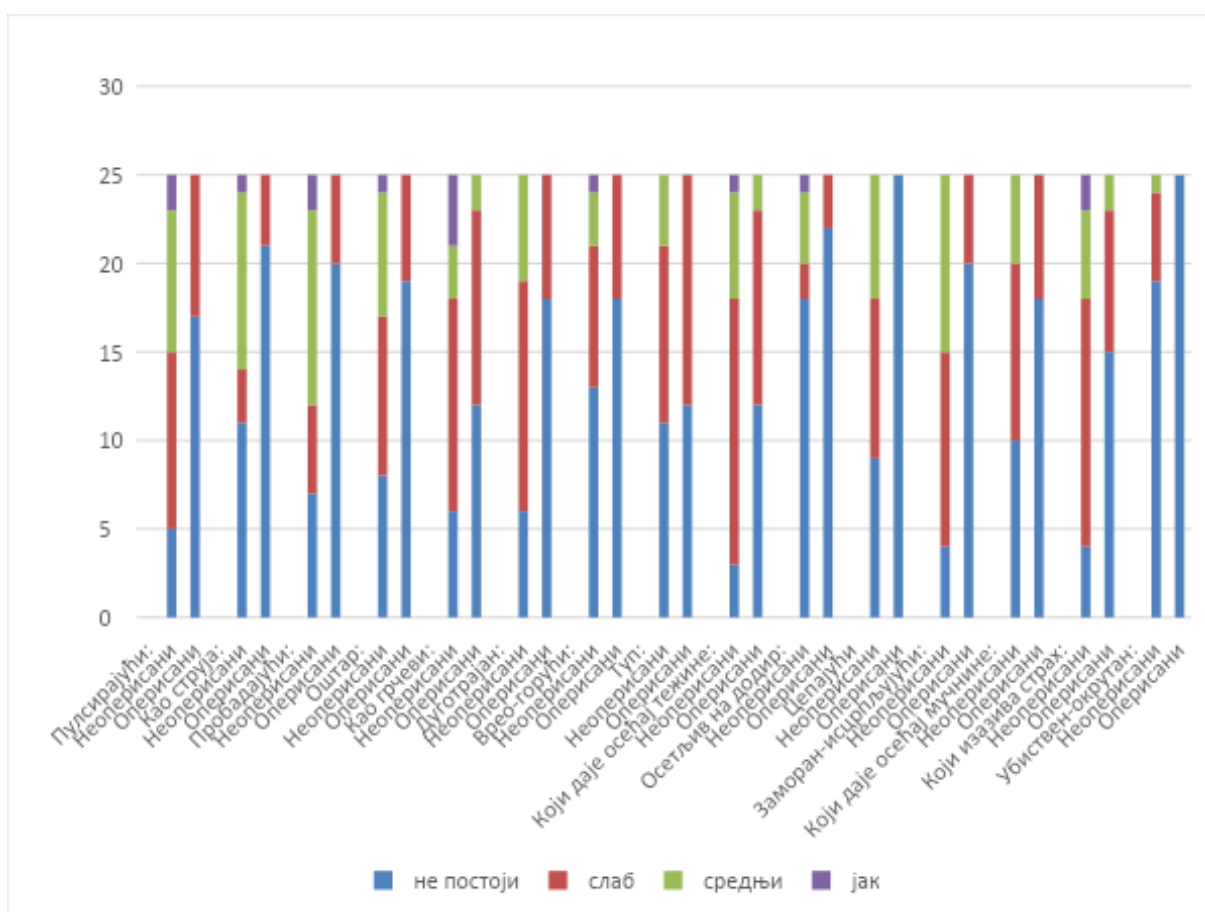
Дистрибуција дескриптора убиствен-окрутан, као дела упиника *SF-MPQ*, по групама је приказана у табели бр. 34.

Табела бр. 34. Интензитет бола пацијената током протекле седмице описан као убиствен-окрутан, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Убиствен-окрутан:			
не постоји	19 (76%)	25 (100%)	0,033*
Слаб	5 (20%)	-	
Средњи	1 (4%)	-	
Јак	-	-	

* *Fisher's Exact test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола током протекле седмице, у односу на дескриптор убиствен-окрутан, мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,033$).



Графикон бр. 4. Дистрибуција неоперисаних и оперисаних пацијената по дескрипторима *SF-MPQ* упитника са карактеристикама бола.

Дистрибуција пацијената по групама у односу на интензитет бола пацијената током протекле седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* је приказана у табели бр. 35.

Табела бр. 35. Интензитет бола пацијената током протекле седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*-дужина у *mm*. Вредности су приказане као средња вредност \pm стандардна девијација.

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност*
Оцена здравственог стања:	45,08 \pm 22,48	14,76 \pm 9,95	<0,001*

* *Independent Samples t test*

Постоји статистички значајна разлика пацијената по групама у интензитету бола пацијената током протекле седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* ($p < 0,001$).

Дистрибуција пацијената по групама у односу на јачину бола пацијената у датом тренутку попуњавања упитника мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* је приказана у табели бр. 36.

Табела бр. 36. Интензитет бола пацијената током протекле седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*-јачина бола у овом тренутку. Вредности су приказане као број (%).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Јачина бола у овом тренутку:			
нема бола	9 (36%)	17 (68%)	0,079*
Слаб	10 (40%)	7 (28%)	
Нелагодан	4 (16%)	1 (4%)	
Мучан	2 (8%)	-	
Ужасан	-	-	
Несносан	-	-	

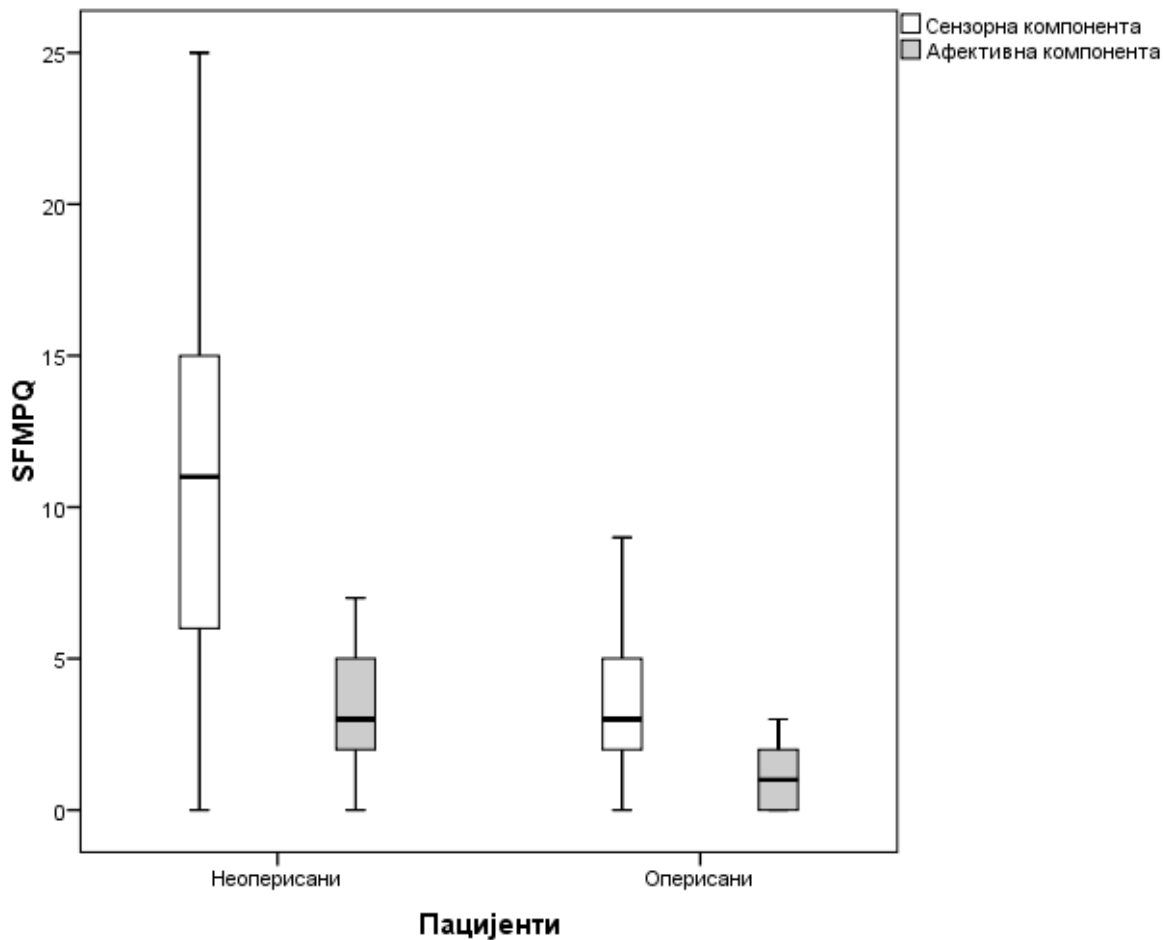
* *Fisher's Exact test*

Постоји гранично статистички значајна разлика пацијената по групама у јачини бола пацијената у датом тренутку попуњавања упитника мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ* (*Fisher's Exact test*; $p=0,079$). Код оперисаних највише је било пацијената који нису имали бол, док је у групи неоперисаних који су лечени конзервативним третманом највише било оних који су имали слаб бол.

Табела 37. Интензитет бола пацијената током протекле седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*-дужина у *mm*. Вредности су приказане као медијана (интерквартилни распон: 25-75 перцентил).

	Неоперисани	Оперисани	<i>p</i> вредност
Сензорна компонента	11,00 (5,50-15,00)	3,00 (1,50-5,00)	<0,001*
Афективна компонента	3,00 (2,00-5,50)	1,00 (0,00-2,00)	<0,001*

* *Mann-Whitney test*



Графикон 5. Интензитет бола пацијената током протекле седмице мерено кратком верзијом *McGill*-овог упитника-*SF-MPQ*-дужина у *mm*.

Табела бр. 38. Корелација сензорне и афективне компоненте *McGill*-овог упитника код неоперисаних пацијената.

		<i>Senz_SFMPQ</i>	<i>Afekt_SFMPQ</i>	100 - најбоље; 0- најгоре здравствено стање које осећам
<i>Senz_SFMPQ</i>	<i>Correlation Coefficient</i>	1,000		
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	.		
<i>Afekt_SFMPQ</i>	<i>Correlation Coefficient</i>	,763	1,000	
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	,000	.	
100 - најбоље; 0- најгоре здравствено стање које осећам	<i>Correlation Coefficient</i>	-,516	-,189	1,000
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	,008	,366	.

Spearman's rho

Табела бр. 39. Корелација сензорне и афективне компоненте *McGill*-овог упитника код оперисаних пацијената.

		<i>Senz_SFMPQ</i>	<i>Afekt_SFMPQ</i>	100 - најбоље; 0- најгоре здравствено стање које осећам
<i>Senz_SFMPQ</i>	<i>Correlation Coefficient</i>	1,000		
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	.		
<i>Afekt_SFMPQ</i>	<i>Correlation Coefficient</i>	,711	1,000	
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	,000	.	
100 - најбоље; 0- најгоре здравствено стање које осећам	<i>Correlation Coefficient</i>	-,686	-,709	1,000
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	,000	,000	.

Spearman's rho

Ако се пак погледа аферентна и сензорна компонента *McGill*-овог упитника, онда се види да постоји статистички значајна разлика између две праћене групе пацијената (Табела 37). И сензорна и афективна компонента су биле значајно веће у групи неоперисаних пацијената у односу на оперисане. Медијане ових компоненти скорa су биле код неоперисаних око 3-4 пута веће у односу на оперисане пацијенте (Графикон 5).

На крају ако се погледа корелација сензорне и афективне компоненте посебно код ове две групе пацијената, онда се запажа да код неоперисаних постоји јака позитивна статистички значајна корелација између афективне и сензорне компоненте, док је са јачином бола нађена такође јака али негативна статистички значајна корелација са сензорном али не и са афективном компонентом (Табела 38). С друге стране, код оперисаних пацијената, такође је нађена јака позитивна статистички значајна корелација између афективне и сензорне компоненте, док је са јачином бола нађена такође јака али негативна статистички значајна корелација са сензорном али и са афективном компонентом (Табела 39). Овај налаз говори у прилог тврдње да са растом вредности на *McGill*-овом упитнику опада вредност квалитета живота, мерено на скали од 0 до 100, у обе групе пацијената.

5. ДИСКУСИЈА

Хронични панкреатитис (ХП) јесте комплексно инфламаторно обољење ткива панкреаса, које се карактерише ирверзибилним структуралним и функционалним оштећењем ткива панкреаса, које узрокује бол, малдигестију и губитак телесне масе, доводећи до погоршања квалитета живота. (30,31,32) Патохистолошки се карактерише дуготрајним запаљенским процесом у паренхиму панкреаса, губитком ацинусних ћелија и склерозом, што је праћено абдоминалним болом и смањеним лучењем дигестивних ензима, као и постепеном функционалном инсуфицијенцијом егзокриног и ендокриног паренхима. (30,31,32,46,47)

То је обољење са значајним друштвено-економским последицама, које се јавља преваленцом од око 27,4 случајева на 100.000 становника. (47) Главни фактор ризика за развој ХП-а јесте хронична злоупотреба алкохола, анамнестички присутна код 75-90% пацијената. (46,47) У нашој студији, која је анализирао 50 пацијената са дијагностификованим ХП-ом било је 40 пацијената мушког пола и 10 пацијената женског пола. Алкохол је конзумирао 17(68%) неоперисаних пацијената и 13(52%) оперисаних пацијената, што није показало статистички значајну разлику по групама, али је укупан број конзумента алкохолних пића у обе групе био 30(60%) пацијената, што је мањи проценат у односу на проценат пацијената који су конзумирали алкохол у упоредним студијама, где се у анамнестичким подацима јављају проценти од 75%-90% пацијената, који су конзумирали алкохол. Како се у популацији пацијената у Србији релативно често конзумира алкохол, због различитих обичаја, и како се очекивао резултат анамнестичких података о конзумирању алкохола у сличном проценту, као у упоредним студијама, мањи проценат можемо објаснити присутним осећајем срамоте при одговору на питање постављено током узимања анамнестичких података: Да ли конзумирате алкохолна пића? Са друге стране, укупан број пацијената код којих је верификовао пушење као фактор ризика у настајању хроничног панкреатитиса је био 36(72%), што се поклапа са процентом пацијената у упоредним студијама.

Идиопатски облици, анатомски поремећаји и генетска предиспозиција су следећи потенцијални узроци настанка ХП-а. (47)

Клиничка презентација ХП-а је варијабилна у зависности од стања болести. У стадијум А, раној фази болести, доминира периодични клинички акутни панкреатитис. У стадијуму Б, јавља се стални бол са компликацијама као што су жутица и панкреасна фистула, али су егзокрина и ендокрина функција панкреаса очуване. У завршној фази, стадијум Ц, панкреасна фиброза доводи до губитка егзокрине и/или ендокрине функције. (40)

Дијагноза ХП-а се поставља на основу налаза добијених клиничким, биохемијским и радиолошким испитивањима. (46,47,92) Дијагноза анализираних пацијената са ХП-ом је такође била потврђена клиничким, биохемијским и радиолошким методама (ехосонографијом и компјутеризованом томографијом). Сваки пацијент, осим детаљне анамнезе и стандардног физикалног прегледа, је имао комплетне биохемијске анализе, нарочито оне које се односе на функцију егзокриног и ендокриног панкреаса: ниво амилазе, затим концентрацију глукозе, калијума, натријума и калцијума, као и вредности трансминаза (Аспартат аминотрансфераза-АСТ и Аланин аминотрансфераза-АЛТ) и билирубина. Евидентиран је и број и изглед столица, како на почетку болести тако и током праћења пацијената након увођења конзервативне терапије или након хируршког лечења.

Терапија ХП-а може бити конзервативна, хируршка и радиолошка. (91,92,93) Компликације су честе и обухватају повишени интрапанкреатични притисак, псеудоцисте, фистуле или апсцесе, стенозу дуоденума и билијарног канала, калкулозу, васкуларне поремећаје и неоплазме. (91, 92) Индикације за хируршки третман су упоран и константан бол, сумња на малигнитет, компликације попут билијарне стенозе или развоја панкреасних псеудоциста, као и појава запаљенске масе главе панкреаса. (93)

Квалитет живота пацијената са ХП-ом је значајно нарушен, због интензивног бола. У нама доступној литератури постоје само две студије које пореде квалитет живота болесника са ХП-ом лечених хируршким и конзервативним третманом. (222, 244) Квалитет живота пацијената након оперативних процедура по *Frey*-у и *Beger*-у је бољи од квалитета живота пацијената који пате од хроничног панкреатитиса и примају само конзервативну терапију. (222) Јачина бола и метаболичке промене за пацијенте са ХП-ом су одлучујући фактор квалитета живота. У поређењу са другим традиционалним хируршким техникама, процедура по *Frey*-у, са додатном ресекцијом главе панкреаса, нуди предности у погледу дугорочне безболности и ниског ризика од компликација након оперативног лечења, те се иста може препоручити као стандардна метода хируршког лечења ХП-а. (244)

У групи са конзервативним третманом примењивани су следећи медикаменти: аналгетици опиоидни и неопиоидни, препарати са ензимима (липаза, амилаза, протеаза-креон и панкреатин). У групи са хируршком терапијом су извршене једна или више хируршких интервенција: декомпресија или ресекција панкреаса, екстирпација панкреатичних или билијарних калкулуса, постављање стента, холецистектомија, спленектомија, панкреатико-јејуналне анастомозе, сфинктеротомија или збрињавање стенозе дуоденума. Индикације за хируршко лечење су и пратеће компликације, нпр, инфилтрација главе панкреаса, псеудоцисте, фистуле или неоплазме.

Циљ ове ретроспективне опсервационе студије јесте да се упореди квалитет живота и интензитет бола оперисаних и конзервативно лечених пацијената са ХП-ом уз помоћ стандардизованог упитника *EuroQol-5 dimension*, односно *Short Form MvGill Pain Questionnaire*.

Постоји више инструмента за мерење квалитета живота и интензитета бола, као што су упитник о квалитету живота Европске организације за истраживање и лечење малигних болесника (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30*), скала за оцену гастроинтестиналних симптома (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), Кратка форма McGill-овог упитника за бол (*Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF MPQ)*), *QLQ-PAN26*, *PROMIS (PROMIS)* инвентари за сметње у болу, депресију и анксиозност, Визуелна аналогна скала (*VAS*), *Izbicki score*. Они припадају упитницима општег и специфичног типа, који се могу користити и за оцену квалитета живота и код панкреатитиса. (219,220,245)

Већина студија о квалитету живота пацијената са ХП-ом је користила *SF12*, који је касније ревидиран на верзију 2, а *SF8* је такође коришћен. (221,222,223,224,225,226,227,228,229)

Пацијенти са ХП-ом обично нису расположени за попуњавање упитника, посебно када немају симптоме, стога смо имали за циљ да проценимо наше исходе

употребом *EQ-5D-5L*, као најједноставнијег, али довољног алата за процену квалитета живота и код најзахтевнијих пацијената. (185)

Резултати Северноамеричке студије о панкреатитисима (*North American Pancreatitis Study 2 (NAPS-2)*) показују да ХП смањује квалитет живота, са значајним утицајем на ментално и физичко здравље. Интензитет бола и метаболичке промене код пацијената са ХП су одлучујући фактор квалитета живота. (230,231,232)

Квалитет живота пацијената који болују од ХП-а узрокованог употребом алкохола је нижи у односу на здраву популацију. Студије су показале да квалитет живота може бити нарушен болом и нутритивним, метаболичким и гастроинтестиналним поремећајима, посебно код пацијената са узнапредовалим ХП-ом. (230)

Ово је прва студија која је проценила квалитет живота код пацијената са ХП коришћењем кратког општег упитника - *EQ-5D-5L*, упитника који се лако изводи и не захтева пуно времена, пружајући адекватан осећај стварног квалитета живота (понекад захтевних) пацијенти.

Пронађене су статистички значајне разлике између хируршки и конзервативно лечених пацијената у свих 5 димензија упитника, без обзира на врсту хируршке интервенције.

Наше истраживање је потврдило значај бола, као и анксиозност и/или депресију унутар квалитета живота. У већине пацијената ови симптоми су се решили након операције, док је у групи са конзервативним лечењем већина пацијената остала са бар незнатним поремећајима у свим димензијама, осим бриге о себи.

Нешто више од половине, (52%) конзервативно лечених пацијената, пријавило је незнатне проблеме са покретљивошћу, док је 8 пацијената (32%) било без проблема и 8% пацијената који су пријавили умерене и озбиљне поремећаје. Ово је вероватно у вези са присуством бола. Ниједна претходна студија на пацијентима са ХП-ом није извештавала о резултатима оштећења покретљивости, као посебаног аспекта *QoL*-а, обично се процењује у оквиру учинка куће/посла. Поређење ових података у најчешће коришћеном упитнику *SF36* изгледа непримерено, јер је овај учинак био израженији због психолошког оштећења, а не због физичког. Друга компонента која би се могла узети у обзир је енергија, за коју није утврђено да је значајно побољшана операцијом у другим студијама. (226)

Већина хируршки и конзервативно лечених пацијената без проблема је сачувала способност самопомоћи (41 од 50). Међутим, било је девет пацијената, седам са благим и два са умереним сметњама, сви у групи која је конзервативно лечена. Иако ова разлика није била статистички значајна у нашој студији са 50 пацијената, претходне студије су известиле о значајним побољшањима у оквиру ове компоненте.(222-226)

Резултати у вези са уобичајеним активностима су слични. Три пацијента су и даље имала озбиљна ограничења у обављању уобичајених активности у групи конзервативног лечења. Резултати су такође у складу са претходним студијама, које су извештавале о значајном побољшању уобичајених активности. (223-226)

Бол и/или нелагодност остали су присутни у благом облику код нешто више од половине (52%) оперисаних пацијената, док су сви осим једног пацијента у групи конзервативног лечења и даље имали болове (2 озбиљна). Преостали благи бол није утицао на функционалне перформансе хируршки лечених пацијената. Иако су претходне студије показале значајно побољшање бола, као најзначајнији ефекат

операције, и већина хируршких поступака усмерена је на лечење бола. (221,222,223,224,225,226,229)

Неке студије су, због специфичности упитника, раздвојиле ентитет бола на општи и панкреасни. Утврђено је да овај бол у панкреасу утиче на све остале компоненте упитника *SF36*. (222,225,226)

Иако главни фокус процене квалитета живота у ХП-у остаје на физичком здрављу и физичком функционалном исходу, ментални статус је такође важан (али мањи) фактор у укупном квалитету живота. У хируршки леченој групи постигли смо потпуно уклањање симптома у 56%, док су благи и умерени поремећаји били у 40%, односно 4%. Претходне студије су утврдиле да на менталну компоненту такође значајно утиче статус коморбидитета, али је остао значајан и након корекције због збуњујућих фактора. (226,230)

Рандомизирано контролисано испитивање показало је да је упоређено са ендоскопском дренажом, Партингтон-Рошелова процедура имала предност у обезбеђивању побољшања квалитета живота и ублажавања бола. (121)

Краткорочно праћено, ублажавања бола након ове декомпресијске процедуре било је приближно 75%. Међутим, дуготрајно ублажавање бола још увијек није идеално. (122)

Тотална панкреатектомија, у комбинацији са аутотрансплантацијом Лангерхансових острваца, доводи до побољшања квалитета живота пацијента и смањује хипогликемијске епизоде. (128)

Резултати три велика клиничка испитивања показали су да је у периоду 4 до 6 година, након што су пацијенти хируршки третирани Випловом процедуром, проценат ублажавања боли подигнут са 71% на 89%. Иако је стопа постоперативне смртности била нижа од 5%, учесталост ХП-а је одржавана на приближно 40%. (124,132,133,233)

За искусне хирурге, Виплова процедура и ПППД су сигурне и ефикасне, а стопа хируршке смртности је само 2% до 5%, са високом стопом дуготрајног ублажавања бола. (118,141)

Када се разматрају пацијенти који су били подвргнути Фрејовом процедуром у лечењу ХП-а, дошло је до ублажавања бола, а самим тим и до побољшања квалитета живота у 70 до 80% случајева. (221)

У поређењу са другим традиционалним хируршким техникама, Фрејов поступак, са додатном ресекцијом главе панкреаса, нуди предности с обзиром на дуготрајно стање без болова и низак ризик од развоја компликација након хируршког лечења. Стога се овај поступак може препоручити као стандардни метод хируршког лечења ХП-а. (223) Бегерова процедура може достићи 75% до 95% дугорочног ублажавања бола. (234) Нема значајних разлика у квалитету живота, јачини бола, егзокриној и ендокриној инсуфицијенцији између Бегерове и Фрејове операције код ХП-а. Избор процедуре пре свега зависи од искуства оператора. (150)

Постоји неколико модификација Фрејове процедуре, као што су Берн, Избицки и Имазуми, које су успешно коришћене за побољшање квалитета живота пацијената са ХП-ом. (221,224,229)

Хамбургска модификација Фрејове процедуре – Избицки процедура, је сигурна и ефикасна и може значајно побољшати пацијентов постоперативни квалитет живота и довести до смањења бола. (156,157)

Коришћењем *Imaizumi* модифиције Бегерове процедуре више од 90% пацијената има постоперативно ублажавање бола.(155)

Студија на 100 пацијената са ХП-ом, хируршки лечених Берновим поступком, показала је ниску стопу постоперативног морталитета (1%) и ниску стопу постоперативних компликација (16%). (114) У узорку пацијената, 55% је имало ниже болове и 67% је повећало телесну тежину постоперативно. Резултати лечења ХП-а Берновим поступком оцењени су као одлични. (114,229)

У нашој студији од 25(50%) оперативно лечених пацијената, највећи проценат пацијената, њих 11(44%), је третиран дренажним процедурама, док су се на другом месту нашле комбиноване (ресекционе и дренажне) процедуре, њих 8(32%), што је укупно износило 19(76%) пацијената. Упоредјујући студије које су анализирале предности оперативног лечења пацијената са ХП-ом у односу на неоперативно лечене пацијенте, користили смо процентуално сличан оперативни приступ у лечењу пацијената.

Студија *Kitisomprayooukul et all* је прва која је проценила квалитет живота код пацијената са ХП-ом коришћењем упитника *SF-MPQ*, који описује сензорни и афективни карактер бола, интензитет бола и тренутни бол. (235)

Тест-ретест поузданост упитника процењена је у популацијама са различитим болестима. За процену поузданости коришћен је коефицијент корелације унутар класе. Будући да је упитник преведен на 26 језика, поузданост варира у зависности од језика. (236)

При процени поузданости тест-поновног испитивања *SF-MPQ* код пацијената са мишићно-скелетним болом, резултати су били адекватни ($p > 70$). Приликом испитивања истог упитника код пацијената са реуматским болом, резултати су били значајно већи ($p > 85$). Само је субскала „тренутни бол“ показала нижи коефицијент корелације унутар класе од 0,75. За поузданост унутрашње конзистентности, Мелзек и сарадници су пријавили Кромбак алфу (*Cronbach's alpha*) од $p > 0,75$. Показано је да *SF-MPQ* има већу валидност садржаја међу пацијентима са фибромиалгијом него код оних са реуматоидним артритисом (РА) (*evidence level = 2B*). (237)

SF-MPQ је преведен на много различитих језика. Неке студије показале су валидност преведених верзија *SF-MPQ*. Резултати персијске верзије дају *Cronbach's alpha* од 0,906, која такође показује високу унутрашњу конзистентност. Такође је постојала висока корелација између средње вредности ВАС и просечног укупног резултата ($p = 0,926$), док је у шведској верзији субскала дескриптора од 15 ставки била интерно конзистентна (*Cronbach's alpha*: 0,73-0,89), али је недостајала валидност садржаја у узорку пацијената са реуматоидним артритисом (РА). Валидност конвергентне конструкције приказана је значајним корелацијама између *SF-MPQ* и других мерења бола (*evidence level = 1B*). (238,239)

У нашем испитивању постоји висока унутрашња конзистентност међу дескрипторима, *Cronbach's alpha* је 0,897.

Закључено је да је *SF-MPQ* високо валидан инструмент за процену болова код пацијената са и без неуропатске етиологије (*evidence level = 1B.*). (238)

Melzack је примењујући *SF-MPQ* упитник о болу у једном од истраживања утврдио да 65-68% породиља порођајну бол оцењује јаком или изузетно јаком, а 23% жена које су се први пут породиле и 11% жена које су се више пута порађале, означиле су порођајну бол као неподношљиву. Истраживања су показала да испитаници, без обзира на културу из које долазе, образовну или етничку припадност, користе исте придеве за описивање одређених врста бола. (202)

Сврха упитника је да се добију описне вредности, а не да се објективно детектују промене у времену, јер је бол субјективни појам (*evidence level= 2C*). (240)

Ипак, утврђено је да *SF-MPQ* детектује промене и указује на клинички значајну разлику у популацији са мускуло-скелетним болом, али да мерна својства варирају међу групама пацијената са болом. За одређене болести, нпр. у популацији пацијената са остеоартритисом, проспективна опсервациона кохортна студија није показала значајне промене током времена (*evidence level= 2C*). (241)

Упитник је у широкој примени при мерењима доживљаја бола. Истраживања која се спроводе са *SF-MPQ* упитником имају широку примену, од процене хроничне боли (артритис, остеоартритис, болова у леђима, фибромиалгије) до акутне боли (порођајна бол, постоперативна бол, херпес зоостер). (242)

Интензитет и озбиљност болова код пацијената са хроничним панкреатитисом варирају, понекад доводе до честих одсутности са посла због честих хоспитализација, прекомерне употребе лекова и поновљених операција. Хронични панкреатитис повезан с алкохолом може значајно допринети тој кризи, повећањем потражње за болничким услугама. Будућу магнитуду и утицај повећане учесталости хроничног панкреатитиса је тешко предвидети, али не треба их игнорисати. Третман бола код хроничног панкреатитиса је главни узрок побољшања квалитета живота. (225)

Аналгетици су основа у купирању бола код ХП, али дуготрајна употреба опиоидних аналгетика може довести до зависности. (32) Дуготрајна употреба опиоида сама по себи није без ризика. Имунолошка функција може бити нарушена; може се јавити ендокрина и повезана сексуална дисфункција. Опстипација, седација и респираторна депресија су добро познати ризици. Случајно предозирање и друге физичке незгоде представљају стварну забринутост, нарочито код пацијената који имају проблема са дрогом или алкохолом.

Немачки водичи добре клиничке праксе препоручују операцију као најефикасније лечење бола код ХП-а, док Европско удружење гастроендоскописта и интернационални *evidence-based (HaPanEU)* саветују *'step-up approach'* – корак по корак приступ, који укључује, конзервативне, ендоскопске и хируршке методе у лечењу ХП-а. Ове противречности омогућавају историјску пристрасност и значајне варијације у клиничкој пракси. (101)

Аргумент за хируршки третман неуропатског бола код ХП-а је уклањање извора ноцицептивног бола (нпр ресекција панкреаса), што доводи до смањења примарног надражаја, а самим тим и смањења бола. Слично томе, аргумент за неуроаблативну процедуру је да се смањи примарна аферентна активност и самим тим јачина бола, што се потврђује употребом периферних нервних блокова и локалним аналгетикима, који су ефикасни за периферне повреде живаца и болне полинеуропатије.

Клинички и експериментални подаци о идеалном времену за хируршку интервенцију не постоје, али су кохортне студије у више центара сугерисале да је хируршка интервенција у року од три године од појаве симптома била важна одредница дугорочних исхода у погледу ублажавања бола и очувања ендокрине функције панкреаса. (243)

Да би унапредили квалитет живота, смањили јачину бола, егзокрину инсуфицијенцију и дијабетес мелитус, а самим тим и превенирали секундарне компликације наведених стања, неопходан је мултидисциплинарни приступ у лечењу пацијената са ХП-ом, ради добијање максималних резултата. (161)

Ограничења ове студије укључују релативно малу групу пацијената, ретроспективну природу студије, чињеницу да је то био један центар и да није изведен један стандардизовани хируршки поступак, који би вероватно компромитовао резултате хируршког лечења, те да се не може искључити утицај разлика у другим карактеристикама група осим присуства/одсуства оперативне терапије на квалитет живота и степен бола.

Ограничење ове студије се огледа и у томе што нисмо у могућности да директно упоредимо своју студију са конкурентским студијама, из разлога што истих нема. Због ограниченог броја пацијената који су учествовали у студији резултати тестова који указују да нема значајне разлике треба да буду тумачени опрезно, пошто могу бити проузроковани и недовољном статистичком снагом, односно представљати статистичку грешку другог типа.

Нажалост још увек није доказана јединствена стратегија лечења, која у потпуности има успеха, код пацијената са ХП-ом. Даље разумевање комплексних патофизиолошких процеса, који доводе до поремећаја у ХП-у, ће нас приближити одговору на питање који је метод лечења ХП-а најуспешнији. Основно за овај процес биће веће истраживање улоге коју централни нервни систем има у стварању, модулацији и повећању бола код ХП-а. (190)

За правовремени и адекватан третман ХП-а, укључујући и операцију, потребне су јединствене препоруке. Адекватна клиничка класификација ХП-а може помоћи у препорукама о оптималном третману ХП-а.

Даље студије, пожељно рандомизирани контролисани студије, на већим групама пацијената, су потребне да би се потврдила вредност *EQ-5D-5L* у процени квалитета живота код пацијената са ХП-ом и упоредили резултати са другим упитницима. Штавише, стандардизовани хируршки приступ је обавезан пре спровођења испитивања.

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Квалитет живота пацијената са ХП-ом после хируршког поступка бољи је од квалитета живота пацијената, који су у нашој студији имали само конзервативни третман, без обзира на поступак, а већина наших пацијената је хируршки третирана Фреј-овом процедуром.
2. Процена *QoL* код пацијената са ХП-ом, уз употребу *EQ-5D-5L*, чини се лако за извођење, не захтева пуно времена и пружа увид у стварне перформансе пацијента, те је стога доступна најнеодговорнијим пацијентима.
3. За процену бола у ХП-у, *SF-MPQ* делује као једноставан, свеобухватан и напредан поуздан алат за квантитативну и квалитативну процену болног синдрома. Резултати показују да хируршко лечење пацијената са ХП-ом доводи до побољшања квалитета живота у скоро свим аспектима које евалуира упитник, па се тако намеће као значајно бољи модалитет у односу на конзервативни третман, који је и даље на виду актуелних студија.
4. Хируршко лечење код пацијената са ХП-ом значајно побољшава функционални исход пацијента у погледу покретљивости, самопомоћи и уобичајених активности, у поређењу са неоперативно леченим пацијентима.
5. Иако не постоји консензус, нити релевантне смернице за адекватну процену квалитета живота код пацијената са ХП-ом, упитник *EQ-5D-5L* може бити користан алат за почетну процену квалитета живота и за накнадну процену учинка лечења у овом смислу, док се *SF-MPQ* може користити за адекватну евалуацију болног синдрома код ове специфичне групе пацијената.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. C. S. Pitchumoni, "Chronic pancreatitis: a historical and clinical sketch of the pancreas and pancreatitis," *The Gastroenterologist*, 1998; vol. 6, no. 1. 24–33.
2. Gilbert SF: *Developmental Biology*, 7th ed. Sunderland, MA: nauer Associates, Inc., 2003.
3. Mijač M, Draganić V, Radonjić V. *Anatomija čoveka-abdomen i karlica*. 3. izdanje. Beograd: Savremena administracija, 2005; 125-31.
4. Čolović R. *Hirurgija pankreasa*. Beograd: Zavod za udbenke i nastavna sredstva, 1998; 15-82.
5. Longnecker D. *Anatomy and Histology of the Pancreas*. Pancreapedia, Version 1.0, March 21, 2014 [DOI: 10.3998/panc.2014.3]. Available from: <https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas>.
6. Tsushima Y, Miyazaki M, Taketomi-Takahashi A, Endo K. Feasibility of Measuring Human Pancreatic Perfusion In Vivo Using Imaging Techniques. *Pancreas* 2011;40(5):747-52.
7. Bize P, Platon A, Becker C, Poleti PA. Perfusion Measurement in Acute Pancreatitis Using Dynamic Perfusion MDCT. *AJR* 2006; 186:114–118.
8. Čolović R. *Hirurgija pankreasa*. Beograd 1998;3:15-25.
9. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Orazioli D, Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal aa., and minor sources of blood supply for the head of the pancreas. An anatomical review and radiologic study. *Surg Radiol Anat*. 1997;19(4):203-12.
10. Song SY, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim HC, Jeon UB, Cho BH, So YH, Park JH. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology* 2010; 255: 278-88.
11. Longnecker D. *Anatomy and Histology of the Pancreas*. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2014. <http://dx.doi.org/10.3998/panc.2014.3>.
12. Hongo N, Mori H, Matsumoto S, Okino Y, Ueda S, Shuto R. Anatomical variations of peripancreatic veins and their intrapancreatic tributaries: multidetector-row CT scanning. *Abdom Imaging* 2010; 35: 143-53.
13. Proshchina, A.E., Krivova, Y.S., Leonova, O.G., Barabanov, V.M., & Saveliev, S.V. *Development of Human Pancreatic Innervation*. 2018.
14. Pandol, Stephen J. *Normal Pancreatic Function*. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, 2015. DOI: 10.3998/panc.2015.17
15. Ross MH, Kaye GI, Wojciech P *Histology: A text and atlas*. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, USA. 2002.
16. Anđelković Z, Somer Lj, Perović M, Avramović V, Milenkova Lj, Kostovska N, Petrović A. *Histološka građa organa*. Bonafides, Niš, Srbija. 2001.
17. Sailer J. Glišić. Pankreatitis-etilogija, patogeneza, klinička slika, fizički i laboratorijski pregledi, lečenje. In: Glišić, Perišić, Davčev, Hadžić, Satler, eds. *Gastroenterologija*. Beograd: Naučna knjiga, 1990; 785-796.
18. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Biochemistry*. Lippincott Williams & Wilkins, USA. 2005.

19. Collombat P, Hecksher-Sørensen J, Serup P, Mansouri A, Specifying pancreatic endocrine cell fates. *Mech Dev.* 2006; 123(7): 501-512.
20. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Oberg K, Janson ET. Expression of the five different somatostatin receptor subtypes in endocrine cells of the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2000; 8(2): 126-132.
21. Jain R, Lammert E. Cell-cell interactions in the endocrine pancreas. *Diabetes Obes Metab.* 2009; 11(4): 159-167.
22. Caicedo A. Paracrine and autocrine interactions in the human islet: more than meets the eye. *Semin Cell Dev Biol.* 2013; 24(1): 11-21.
23. Rodriguez-Diaz R, Abdulreda MH, Formoso AL, Gans I, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. Innervation patterns of autonomic axons in the human endocrine pancreas. *Cell Metab.* 2011; 14(1): 45-54.
24. Kim A, Miller K, Jo J, Kilimnik G, Wojcik P, Hara M. Islet architecture: A comparative study. *Islets.* 2009;1(2):129-36.
25. Montanya E, Nacher V, Biarnés M, Soler J. Linear correlation between β -cell mass and body weight throughout the lifespan in Lewis rats role of β -cell hyperplasia and hypertrophy. *Diabetes.* 2000; 49(8): 1341-1346
26. Jo J, Choi MY, Koh DS. Size distribution of mouse Langerhans islets. *Biophys J.* 2007; 93(8): 2655-2666.
27. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus *Gut* 2013;62:102-111.
28. Milev Boško, Mirković D., Bezmarević M., Mišović S., Mitrović M., Jovanović M., Mirković Lj., Milev B., Radenković D. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrom. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(8): 674–680.
29. Boško Milev, „Uticaj intraabdominalnog pritiska na stepen nekroze pankreasa kod bolesnika sa teškom formom akutnog pankreatitisa“, Dissertation 2015.; 21-3; (Serbian).
30. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol* 2016;52:85–92.
31. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2016;387:10031:1957–66.
32. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017;157:720–31.
33. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis // *Gut*, 1984; 25:756 – 759.
34. Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis // *J Gastroenterol*, 2007; 42:148 – 151.
35. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of international workshop on chronic pancreatitis // *Pancreas*, 1997; 14:215 – 221.
36. Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society // *Pancreas*, 1997; 15:14 – 15.
37. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis // *J Clin Gastroenterol*, 2002;35(1):67 – 70.
38. Bank S, Singh P, Pooran N. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system // *J Clin Gastroenterol*, 2002; 35(1):3– 4.
39. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // *J Gastroenterol*, 2007; 42:101 – 119.

40. Büchler MW, Martignoni ME, Friess H, Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis // *BMC Gastroenterol*, 2009; 9:93.
41. Bagul A, Siriwardena AK. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis // *J Pancreas (Online)*, 2006; 7(4): 390 – 396.
42. Katsotourchi AM, Frulloni L, Amodio A, Viaro T, Niensted R, Tumelero T, Pellicciari M, Gabbrielli A, Benini L, Vantini I. Evaluation of M-ANNHEIM classification in an Italian series of patients suffering from chronic pancreatitis // *J Pancreas (Online)*, 2010 ; 11(5):510-511.
43. Umnova LM, Orlikov GA, Voitsekhovskaia JG, Voltnera VK, Ostrovskis EK, Voitsekhovskij VV. Comparative investigation of quality of life and clinical pancreatic index in patients with chronic pancreatitis // *Ter Arkh*, 2011; 83(2):61 – 63
44. Ammann RW. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge // *Swiss Med Wkly*, 2006; 136:166 – 174.
45. Hobbs PM, Johnson WG, Graham DY. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(3):370–386. doi:10.4292/wjgpt.v7.i3.370.
46. Machado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018; 18(1): 39-45.
47. Mayerle J, Stier A, Lerch MM, and Heidecke CD: (Chronic pancreatitis. Diagnosis and treatment). *Chirurg* 75, 2004; 731–747.
48. Spicak J, Poulouva P, Plucnarova J, et al.: Pancreas divisum does not modify the natural course of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 135–9.
49. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas* 2016;45:819-25.
50. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, Bishop MD, Baillie J, Sherman S, DiSario J, Burton FR, Gardner TB, Amann ST, Gelrud A, Lawrence C, Elinoff B, Greer JB, O’Connell M, Barmada MM, Slivka A, Whitcomb DC. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Archives of internal medicine.* 2009; 169:1035–1045. [PubMed: 19506173]
51. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology* 2013;144:1292-302. 10.1053/j.gastro.2013.01.069 23622139
52. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996; 14:141–5. [PubMed: 8841182]
53. Witt H, Sahin-Toth M, Landt O, et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2006; 38:668–73. [PubMed: 16699518]
54. Aoun E, Muddana V, Papachristou GI, et al. SPINK1 N34S is strongly associated with recurrent acute pancreatitis but is not a risk factor for the first or sentinel acute pancreatitis event. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:446–51. [PubMed: 19888199]
55. Midha S, Khajuria R, Shastri S, et al. Idiopathic chronic pancreatitis in India: phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations. *Gut.* 2010; 59:800–7. [PubMed: 20551465]
56. Aoun E, Chang CC, Greer JB, et al. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One.* 2008; 3:e2003. [PubMed: 18414673]

57. Chang YT, Wei SC, LPC, et al. Association and differential role of PRSS1 and SPINK1 mutation in early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in Chinese subjects. *Gut*. 2009; 58:885. [PubMed: 19433603]
58. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998; 339:653–8. [PubMed: 9725922]
59. LaRusch J, Jung J, General IJ, et al. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis. *PLoS Genet*. 2014; 10:e1004376. [PubMed: 25033378]
60. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39-51. 10.1053/j.gastro.2015.03.010 25770706
61. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48:195–203. [PubMed: 24172179]
62. Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, et al. Validation of demographics, etiology, and risk factors for chronic pancreatitis in the USA: a report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Dig Dis Sci* 2017;62:2133-40. 10.1007/s10620-017-4621-z 28600657
63. Zuidema PJ. Cirrhosis and disseminated calcification of the pancreas in patients with malnutrition. *Trop Geogr Med* 1959; 11: 70-74 [PMID: 13659585]
64. Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 606-615. [PMID: 14654569 DOI: 10.1136/pmj.79.937.606]
65. Anaizi A, Hart PA, Conwell DL. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1713-1720.
66. Conwell DL, Wu BU. Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:1088–1095. [PubMed: 22642958]
67. Fasanella KE, Davis B, Lyons J, et al. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2007; 36: 335–64.
68. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36 (suppl 1): S67–74.
69. White TT, Bourde J. A new observation on human intraductal pancreatic pressure. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 275–78.
70. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrom ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008; 57: 1616–27.
71. Demir IE, Tieftrunk E, Maak M, Friess H, Ceyhan GO. Pain mechanisms in chronic pancreatitis: of a master and his fi re. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 151–60.
72. Frokjar JB, Olesen SS, Drewes AM. Fibrosis, atrophy, and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms. *Pancreas* 2013; 42: 1182–87.
73. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 295-311. [PMID: 24743046 DOI: 10.1177/0884533614529 996]
74. Forsmark CE. The diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2000; 52:293–298. [PubMed: 10922118]
75. Heij HA, Obertop H, van Blankenstein M, Nix GA, Westbroek DL. Comparison of endoscopic retrograde pancreatography with functional and histologic changes in chronic pancreatitis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 1987; 28:289–293.
76. Schmitz-Moormann P, Himmelmann GW, Brandes JW, Folsch UR, Lorenz-Meyer H, Malchow H, Soehendra LN, Wienbeck M. Comparative radiological and morphological study of human pancreas. Pancreatitis like changes in postmortem

- ductograms and their morphological pattern. Possible implication for ERCP. *Gut*. 1985; 26:406–414. [PubMed: 3979913]
77. Luetmer PH, Stephens DH, Ward EM. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology*. 1989; 171:353–357. [PubMed: 2704799] .
 78. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, Levy MJ, Kwon R, Lieb JG, Stevens T, Toskes PP, Gardner TB, Gelrud A, Wu BU, Forsmark CE, Vege SS. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014; 43:1143–1162. [PubMed: 25333398]
 79. Sanyal R, Stevens T, Novak E, Veniero JC. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *AJR American journal of roentgenology*. 2012; 198:124–132. [PubMed: 22194487]
 80. Gillams AR, Lees WR. Quantitative secretin MRCP (MRCPQ): results in 215 patients with known or suspected pancreatic pathology. *European radiology*. 2007; 17:2984–2990. [PubMed: 17619882]
 81. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, Freeman M, Yamao K, Canto M, Hernandez LV. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009; 69:1251–1261. [PubMed: 19243769]
 82. Guo, Jintao. Sun, Siyu. (2015). Endoscopic Ultrasound for the Diagnosis of Chronic Pancreatitis. [Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base](https://doi.org/10.3998/panc.2015.33), DOI: [10.3998/panc.2015.33](https://doi.org/10.3998/panc.2015.33)
 83. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallery S, Catalano MF, Wiersema MJ, Bhutani MS, Ciaccia D, Kochman ML, Gress FG, Van Velse A, Hoffman BJ. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001; 53:294–299. [PubMed: 11231386]
 84. Adler DG, Lichtenstein D, Baron TH, Davila R, Egan JV, Gan SL, Qureshi WA, Rajan E, Shen B, Zuckerman MJ, Lee KK, VanGuilder T, Fanelli RD. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006; 63:933–937. [PubMed: 16733106]
 85. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Current treatment options in gastroenterology*. 2015; 13:347–353. [PubMed: 26077487]
 86. Lieb JG 2nd, Draganov PV. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World journal of gastroenterology*. 2008; 14:3149–3158. [PubMed: 18506918]
 87. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:210–213. [PubMed: 9952246]
 88. Jacobson DG, Curington C, Connery K, Toskes PP. Trypsin-like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *The New England journal of medicine*. 1984; 310:1307–1309. [PubMed: 6717495]
 89. Hart PA, Topazian M, Raimondo M, Cruz-Monserrate Z, Fisher WE, Lesinski GB, Steen H, Conwell DL. Endoscopic Pancreas Fluid Collection: Methods and Relevance for Clinical Care and Translational Science. *The American journal of gastroenterology*. 2016; 111:1258–1266. [PubMed: 27481304]
 90. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, Zuccaro G, Vargo JJ. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:2681–2687. [PubMed: 20101462]

91. Diener MK, Hüttner FJ, Kieser M, Knebel P, Dörr-Harmi C, Distler M, et al. Partial pancreatoduodenectomy versus duodenum-preserving pancreatic head resection in chronic pancreatitis: the multicentre, randomised, controlled, double-blind ChroPac trial. *Lancet* 2017; 389 (10099): 1027-1037.
92. Panek-Jeziorna M, Wierzbicki J, Annabhani A, Paradowski L, Mulak A. Pancreatic duct stones: A report on 16 cases. *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(4): 609-613.
93. Zhao X, Cui N, Wang X, Cui Y. Surgical strategies in the treatment of chronic pancreatitis. An updated systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Medicine (Baltimore)* 2017; 96(9): e6220.
94. Tandan M, Talukdar R, Reddy DN. Management of pancreatic calculi: An update. *Gut Liver* 2016; 10(6): 874-880.
95. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014;146:989-994.
96. De la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Senra N, Iglesias-Garcia J, Lopez-Lopez A, Nieto L, Dominguez-Munoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:e63-e72.
97. Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16:306-315.
98. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:219-228.
99. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2018;18:847-854.
100. Dominguez-Munoz JE, Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47:95-106.
101. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5:153-99.
102. De la Iglesia-Garcia D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66:1354-1355.
103. Ni Chonchubhair HM, Bashir Y, Dobson M, Ryan BM, Duggan SN, Conlon KC. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology* 2018;18:379-385.
104. Attwell AR, Patel S, Kahaleh M, Rajjman IL, Yen R, Shah RJ. ERCP with peroral pancreatoscopy-guided laser lithotripsy for calcific chronic pancreatitis: a multicenter U.S. experience. *Gastrointest Endosc* 2015;82:311-318.
105. Beyna T, Neuhaus H, Gerges C. Endoscopic treatment of pancreatic duct stones under direct vision: Revolution or resignation? Systematic review. *Dig Endosc* 2018;30:29-37.
106. Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 1992;38:170-171.
107. Gurusamy KS, Pallari E, Hawkins N, Pereira SP, Davidson BR. Management strategies for pancreatic pseudocysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011392.

108. Sachdev AH, Gress FG. Celiac plexus block and neurolysis: a review. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2018;28:579- 586.
109. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon MR, Brugge WR. EUS-guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009;54:2330- 2337.
110. Stevens T, Costanzo A, Lopez R, Kapural L, Parsi MA, Vargo JJ. Adding triamcinolone to endoscopic ultrasound-guided celiac plexus blockade does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:186-191.
111. Dumonceau JM. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23:821-832.
112. Bang JY, Sutton B, Hawes RH, Varadarajulu S. EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019;89:58-66.
113. Kwon CI, Cho JH, Choi SH, et al. Recent advances in the diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):242–260. doi:10.3904/kjim.2019.051
114. D'Haese, J. G., Cahen, D. L., & Werner, J. Current surgical treatment options in chronic pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* 2016; 26. doi: 10.3998/panc.2016.26
115. Ho, H. S., & Frey, C. F. The Frey procedure: local resection of pancreatic head combined with lateral pancreaticojejunostomy. *Archive Surgery*,2001;136(12), 1353-1358. doi: 10.1001/archsurg.136.12.1353.
116. Duval Jr MK. Caudal pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis; operative criteria and technique. *Surg Clin North Am*; 1956;831–9.
117. Partington PF. Chronic pancreatitis treated by Roux type jejunal anastomosis to the biliary tract. *AMA Arch Surg* 1952;65:532–42.
118. Büchler MW, Warshaw AL. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008;134:1605–7.
119. Prinz RA, Greenlee HB. Pancreatic duct drainage in chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 1990;37:295–300.
120. Jashodeep Datta and Charles M. Vollmer. *Advances in Surgical Management of Pancreatic Diseases Journal: Gastroenterology Clinics of North America, 2016; Volume 45, Number 1, Page 129*
121. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 2007;356:676–84.
122. Bachmann K, Kutup A, Mann O, Yekebas E, Izbicki JR. Surgical treatment in chronic pancreatitis timing and type of procedure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:299–310.
123. Sulkowski U, Meyer J, Reers B, Pinger P, Waldner M. [The historical development of resection surgery in pancreatic carcinoma]. *Zentralbl Chir.* 1991;116:1325–32. German.
124. Sakorafas GH, Sarr MG, Rowland CM, Farnell MB. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection. *Arch Surg.* 2001;136:643–8.
125. Schoenberg MH, Schlosser W, Rück W, Beger HG. Distal pancreatectomy in chronic pancreatitis. *Dig Surg.* 1999;16:130–6.

126. Hutchins RR, Hart RS, Pacifico M, Bradley NJ, Williamson RC. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients. *Ann Surg.* 2002;236:612–8.
127. Morrow CE, Cohen JJ, Sutherland DE, Najarian JS. Chronic pancreatitis: long-term surgical results of pancreatic duct drainage, pancreatic resection, and near-total pancreatectomy and islet autotransplantation. *Surgery.* 1984;96:608–16.
128. Müller MW, Friess H, Kleeff J, Dahmen R, Wagner M, Hinz U, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg.* 2007;246:966–75.
129. Strate T, Knoefel WT, Yekebas E, Izbicki JR. Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:97–106.
130. Traverso LW, Kozarek RA. The Whipple procedure for severe complications of chronic pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:1047–53.
131. Ni et al. *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:34 Page 2 of 6
132. Andersen DK, Frey CF. The evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2010;251:18–32
133. Jimenez RE, Fernandez-Del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg.* 2003;27:1211–6.
134. Ni et al. *World Journal of Surgical Oncology* (2015) 13:34 Page 5 of 6
135. Traverso LW, Longmire Jr WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;146:959–62
136. Hartel M, Tempia-Caliera AA, Wente MN, Z'graggen K, Friess H, Büchler MW. Evidence-based surgery in chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388:132–9.
137. Traverso LW. The pylorus preserving Whipple procedure for the treatment of chronic pancreatitis. *Swiss Surg.* 2000;6:259–63.
138. Friess H, Berberat PO, Wirtz M, Büchler MW. Surgical treatment and long-term follow-up in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:971–7.
139. Müller MW, Friess H, Beger HG, Kleeff J, Lauterburg B, Glasbrenner B, et al. Gastric emptying following pylorus-preserving Whipple and duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg.* 1997;173:257–63.
140. Büchler MW, Warshaw AL. Resection versus drainage in treatment of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2008;134:1605–7
141. Jimenez RE, Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Chang Y, Warshaw AL. Outcome of pancreaticoduodenectomy with pylorus preservation or with antrectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2000;231:293–300.
142. Beger HG, Witte C, Krautzberger W, Bittner R. [Experiences with duodenum-sparing pancreas head resection in chronic pancreatitis]. *Chirurg.* 1980;51:303–7. German
143. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Wilker DK, Dornschneider G, Seifert H, et al. Complications of adjacent organs in chronic pancreatitis managed by duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Br J Surg.* 1994;81:1351–5.
144. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1987;2:701–7.
145. Strobel O, Büchler MW, Werner J. Surgical therapy of chronic pancreatitis: indications, techniques and results. *Int J Surg.* 2009;7:305–12.
146. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Wilker DK, Dornschneider G, Seifert H, et al. Complications of adjacent organs in chronic pancreatitis managed by duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Br J Surg.* 1994;81:1351–5.

147. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Kuechler T, Binmoeller KF, Broelsch CE. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective, randomized trial. *Ann Surg.* 1995;221:350–8.
148. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg.* 1998;228:771–9.
149. Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O, Schneider C, Bruhn JP, et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology.* 2008;134:1406–11.
150. Strate, T., Taherpour, Z., Bloechle, C., Mann, O., Bruhn, J. P., Schneider, C., et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Annals of Surgery,* 2005; 241, 591-598. doi: 10.1097/01.sla.0000157268.78543.03.
151. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg.* 2001;18:21–5.
152. Farkas G, Leindler L, Daróczy M, Farkas Jr G. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:338–42.
153. Königer J, Seiler CM, Sauerland S, Wente MN, Reidel MA, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection—a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764). *Surgery.* 2008;143:490–8.
154. Gloor B, Friess H, Uhl W, Büchler MW. A modified technique of the Beger and Frey procedure in patients with chronic pancreatitis. *Dig Surg.* 2001;18:21–5.
155. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Kuechler T, Broelsch CE. Longitudinal V-shaped excision of the ventral pancreas for small duct disease in severe chronic pancreatitis: prospective evaluation of a new surgical procedure. *Ann Surg.* 1998;227:213–9.
156. Kutup A, Vashist Y, Kaifi JT, Yekebas EF, Izbicki JR. For which type of chronic pancreatitis is the “Hamburg procedure” indicated? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:758–62.
157. Yekebas EF, Bogoevski D, Honarpisheh H, Cataldegirmen G, Habermann CR, Seewald S, et al. Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: a plea for extended drainage by “V-shaped excision” of the anterior aspect of the pancreas. *Ann Surg.* 2006;244:940–8.
158. Yan BM, Myers RP. Neurolytic celiac plexus block for pain control in unresectable pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 430-438. [PMID: 17100960 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00967.x]
159. Levy MJ, Chari ST, Wiersema MJ. Endoscopic ultrasound-guided celiac neurolysis. *Endosc Clin N Am* 2012; 22: 231-247. viii [PMID: 22632946 DOI: 10.1016/j.giec.2012.04.003].
160. Wyse JM, Carone M, Paquin SC, Usatii M, Sahai AV. Randomized, double-blind, controlled trial of early endoscopic ultrasound-guided celiac plexus neurolysis to prevent pain progression in patients with newly diagnosed, painful, inoperable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3541-3546. [PMID: 21844506 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2750]
161. Perwaiz A, Singh A, Chaudhary A. Surgery for chronic pancreatitis. *Indian J Surg* 2012; 74: 47-54 [PMID: 23372307 DOI: 10.1007/s12262-011-0374-7]

162. Mariani A. The quality of life in chronic pancreatitis: the endoscopist's point of view. *JOP*. 2006;7(1):117-9.
163. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118:622-9.
164. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis* 1985;38:517-24.
165. Epidemioloski rečnik (Last/Radovanović, 2001)
166. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, Kocev N, Laaser U, Marinković J, et al. The Burden of Disease and Injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003.
167. Loonen HJ, Derkx BH, Otley AR. Measuring health-related quality of life of pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:523-6.
168. Mody R, et al. Effects of gastroesophageal reflux disease on sleep and outcomes. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7:953-9.
169. Blank C, Switzer GE. The use of questionnaires in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:244-7.
170. Meenan RF, Gertman PM, Mason JH. Measuring health status in arthritis: The Arthritis WAImpact Measurement Scales. *Arthritis and Rheumatism* 1980;23:146-152.
171. Aaronson NK, Ahmendezai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:365-376.
172. Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, et al. Health-related quality of life across pediatric chronic conditions. *J Pediatr* 2010;156:639-44.
173. Otley A. Measurement of quality of life in pediatric inflammatory disease. U: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, ur. *Pediatric inflammatory bowel disease*. izdanje. New York: Springer; 2008;565-80.
174. Radosavljević D, Jelić s, Bošnjak S. Procena kvaliteta života u onkologiji. *Srpski arhiv* 1997;125(9-10):303-310.
175. WHO QOL Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument. *Qual Life Res* 1993; 2:143-159.
176. Cummins RA, ed. *Comprehensive Quality of Life Scale for Adults (ComQol-4)* 4th ed. Melbourne: Deakin University, School of Psychology., 1993.
177. Buller H. Assessment of quality of life in the younger child: the use of an animated computer program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S53-5.
178. Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:557-63.

179. Tarride JE, Burke N, Bischof M, et al. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:12.
180. Cummins RA. On the trail of the gold standard for life satisfaction. *Social Indicators Research* 1995:35.
181. Ware JE. *SF-36 Health Survey: Manual & interpretation guide*. Boston, MA: The Health Institute. New England Medical Center. 1993.
182. Motamed N, Ayatollahi AR, Zare N, Sadeghi- Hassanabadi A. Validity and reliability of the Persian translation of the SF-36 version 2 questionnaire. *East Mediterr Health J*. 2005; 11:349-57.
183. Huang IC, Wu AW, Frangakis C. Do the SF-36 and WHOQOL-BREF measure the same constructs? Evidence from the Taiwan population*. *Qual Life Res* 2006;15:15-24.
184. The EuroQol Group. EuroQol: A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199.
185. The Euroqol Group: <http://www.euroqol.org/home.html>.
186. Muennig PA, Gold MR. Using the years-of-healthy-life measure to calculate QALYs. *Am J Prev Med* 2001;20:35-9.
187. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom and a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases ICD-11. *PAIN* 2019;160:19–27.
188. Schwartz ES, Gebhart GF. Visceral pain. In: Taylor BK, Finn DP, editors. *Behavioral neurobiology of chronic pain*. Heidelberg: Springer, 2014; 171–97.
189. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP Taskforce for the Classification of Chronic pain. The IASP Classification of Chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *PAIN* 2019;160:69–76.
190. Goulden, Michael R. "The Pain of Chronic Pancreatitis: A Persistent Clinical Challenge." *British Journal of Pain* 7, no. 1. 2013;8–22. doi:[10.1177/2049463713479230](https://doi.org/10.1177/2049463713479230).
191. Pitchumoni CS. Chronic pancreatitis: pathogenesis and management of pain. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:101-107 [PMID: 9754770 DOI: 10.1097/00004836-199809000-00002]
192. Gupta V, Toskes PP. Diagnosis and management of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2005;81:491-497[PMID: 16085738 DOI: 10.1136/pgmj.2003.009761]
193. Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3137-3148 [PMID: 18506917 DOI: 10.3748/wjg.14.3137]
194. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G. Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis: a surgical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 689-699. [PMID: 17667054 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180301baf]
195. Ebbelhøj N, Borly L, Bülow J, Rasmussen SG, Madsen P, Matzen P, Owre A. Pancreatic tissue fluid pressure in chronic pancreatitis. Relation to pain, morphology, and function. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 1046-1051.[PMID: 2263877 DOI: 10.3109/00365529008997633]
196. Karanjia ND, Singh SM, Widdison AL, Lutrin FJ, Reber HA. Pancreatic ductal and interstitial pressures in cats with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 268-273. [PMID: 1735346 DOI: 10.1007/BF01308182]

197. Reber HA, Karanjia ND, Alvarez C, Widdison AL, Leung FW, Ashley SW, Lutrin FJ. Pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 652-659. [PMID: 1634080 DOI: 10.1016/0016-5085(92)90861-R]
198. Widdison AL, Alvarez C, Schwarz M, Reber HA. The influence of ethanol on pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Surgery* 1992; 112: 202-208. [PMID: 1641761]
199. Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA. Pancreatic vascular regulation in chronic pancreatitis in cats. *Gut* 1995; 36: 133-136.[PMID: 7890217 DOI: 10.1136/gut.36.1.133]
200. Toyama MT, Patel AG, Nguyen T, Ashley SW, Reber HA. Effect of ethanol on pancreatic interstitial pH and blood flow in cats with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1997; 225: 223-228. [PMID: 9065300 DOI: 10.1097/00000658-199702000-00011]
201. Karanjia ND, Reber HA. The cause and management of the pain of chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990; 19: 895-904. [PMID: 2269524]
202. Melzack R, Katz J: "The McGill Pain Questionnaire: Appraisal and current status", *Handbook of Pain Measurement*, 2nd edition. Edited by Turk DC, Melzack R. New York, Guilford Press, 2001;35–52.
203. Melzack R., Ph.D.*: "The McGill Pain Questionnaire", *American Society of Anesthesiologists*, 2005;103:199–202.
204. Melzack R. The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30(2):191-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3670870>
205. J. Trudeau et al., "Validation of the revised short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) for self-report of pain qualities in patients with acute low back pain", *The Journal of Pain*, 2012;Volume 13, Issue 4, Supplement, Pages S4 (Evidence level = 1B)
206. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461–9.
207. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274–83.
208. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
209. Chang MY, Chen CH, Huang KF. A comparison of massage effects on labor pain using the McGill Pain Questionnaire. *Journal of Nursing Research.* 2006;14(3):190-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16967401>
210. Droz J, Howard FM. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2011;18(2):211-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354067>
211. El-Baalbaki G, Lober J, Hudson M, et al. Measuring pain in systemic sclerosis: comparison of the short-form McGill Pain Questionnaire versus a single-item measure of pain. *Journal of Rheumatology.*2011;38(12):2581-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965643>
212. Wilkie, D. J., Savedra, M. c., Holzemier, W. L., Tesler, M. D., & Paul, S. M. Use of the McGill Pain Questionnaire to measure pain: A meta-analysis. *Nursing Research*, 1990;39,36 -41.
213. Bruehl,S., Chung, O. Y., & Burns, J. W. Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. *Pain*,2003; 104(3), 647-654.

214. Ruoff, G. E et al; Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical Therapeutics*,2003,25(4),1123-1141.
215. Turner, J. A., Cardenas, D. D., Warms, C. A., & McClellan, C. B. Chronic pain associated with spinal cord injuries: A community survey. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2001;82(4),501-509.
216. Beattie PF, Dowda M, Feuerstein M. Differentiating sensory and affective-sensory pain descriptions in patients undergoing magnetic resonance imaging for persistent low back pain. *Pain* 2004;110:189-96.
217. Mason ST, Arceneaux LL, Abouhassan W, Lauterbach D, Seebach C, Fauerbach JA. Confirmatory factor analysis of the Short-Form McGill Pain Questionnaire with burn patients. *Eplasty* 2008;8:e54.
218. Wright KD, Asmundson GJ, McCreary DR. Factorial validity of the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ). *Eur J Pain* 2001;5:279-84.
219. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahan MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011;377:1184-97.
220. Fitzsimmons, D., Kahl, S., Butturini, G., van Wyk, M., Bornman, P., Bassi, C., et al. Symptoms and Quality of Life in Chronic Pancreatitis Assessed by Structured Interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *The American Journal of Gastroenterology*, 2005;100(4), 918–926.
221. Aimoto T, Uchida E, Matsushita A, Kawano Y, Mizutani S, Kobayashi T. Long-term outcomes after Frey's procedure for chronic pancreatitis with an inflammatory mass of the pancreatic head, with special reference to locoregional complications. *J Nippon Med School*. 2013;80(2):148-54.
222. Tarasenko SV, Natal'skiy AA, Zaytsev OV, Sokolova SN, Bogomolov AY, Rakhmaev TS, et al. Assessment of quality of life of patients operated for chronic pancreatitis. *Kaz Med J*. 2017;98(5):709-13.
223. Hildebrand P, Duderstadt S, Jungbluth T, Roblick UJ, Bruch HP, Czymek R. Evaluation of the quality of life after surgical treatment of chronic pancreatitis. *JOP*. 2011;12(4):364-71.
224. Soundararajan L, Ulagendrapuram S, Prabhakaran R, Naganathbabu OL. Frey's procedure - does it improve quality of life?: a single centre experience of long term outcome following frey's. *Int Surg J* 2020;7:733-7.
225. Pezzilli R, Bini L, Fantini L. Quality of life in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(39):6249-6251.
226. Nitesh PNB, Reddy VV, Gavini SK. Assessment of functional outcome of patients undergoing surgery for chronic pancreatitis: A prospective study. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2020;24(2):162-167.
227. Fitzsimmons, D., Kahl, S., Butturini, G., van Wyk, M., Bornman, P., Bassi, C., et al. Symptoms and Quality of Life in Chronic Pancreatitis Assessed by Structured Interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26. *The American Journal of Gastroenterology*, 2005;100(4), 918–926.
228. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020;396(10249):499-512.
229. Gopalakrishnan G, Kalayarasan R, Gnanasekaran S, Pottakkat B. Frey's plus versus Frey's procedure for chronic pancreatitis: Analysis of postoperative outcomes and quality of life. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2020;24(4):496-502.
230. Amann ST, Yadav D, Barmada MM, O'Connell M, Kennard ED, Anderson M, et al. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort. *Pancreas*. 2013;42(2):293-300.

231. Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, Frøkjær JB, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials. *Pancreatology*. 2014;14(6):497-502.
232. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2011;377:1184-97.
233. Russell RC, Theis BA. Pancreatoduodenectomy in the treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg*. 2003;27:1203–10.
234. Büchler MW, Friess H, Bittner R, Roscher R, Krautzberger W, Müller MW, et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection: long-term results. *J Gastrointest Surg*. 1997;1:13–9.
235. Kitisomprayoonkul, W., Klaphajone, J., & Kovindha, A. Thai Short-form McGill Pain Questionnaire. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*. 2006; 89(6), 846–853.
236. Gillian A. Hawker: “Measures of adult pain.”, *Arthritis Care & Research* 2011;63(11):20-252.
237. Grafton KV: “Test-retest reliability of the Short-Form McGill Pain Questionnaire: Rassessment of intraclass correlation coefficients and limits of agreement in patients with osteoarthritis.”, *Clin J Pain*. 2005;21(1):73-82.
238. Farhad Abelmanesh: “Reliability, Validity, and Sensitivity Measures of Expanded and Revised Version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire in Iranian Patients with Neuropathic and Non-Neuropathic Pain”, *Pain Medicine*. 2012;
239. C.S. Burckhardt, “A Swedish Version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire”, 1994; 77-81, Gothenburg Sweden
240. A. Chauffe et al., “Responsiveness of the VAS and McGill pain questionnaire in measuring changes in musculoskeletal pain”, *J Sport Rehabil*. 2011;20(2):250-5.
241. Strand LI.: “The Short-Form McGill Pain Questionnaire as an outcome measure: test-retest Reliability and responsiveness to change.”, *Eur J Pain*. 2008;12(7):9
242. Meštrović, A., Bilić, M., Barišić, I.: Psihološki čimbenici doživljaja boli pri porodjaju, *Klinička psihologija* 1. 2008; 1-2, 91-108
243. Ahmed Ali U, Nieuwenhuijs VB, van Eijck CH, et al. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief. *Arch Surg* 2012;147:925-932.
244. Philipp Hildebrand et al. Evaluation of the Quality of Life after Surgical Treatment of Chronic Pancreatitis. *J Pancreas* 2011; 12(4):364-371.
245. J. Urošević, G. Odović, D. Rapaić, M. Davidović, S. Trgovčević, and V. Milovanović, "Kvalitet života starih u urbanoj i ruralnoj sredini u Srbiji," *Vojnosanitetski pregled*, vol. 72, no. 11, pp. 968-974, 2015, doi: [10.2298/vsp140831107u](https://doi.org/10.2298/vsp140831107u).

8. ПРИЛОЗИ

ПРИЛОГ 1.

**Kratka verzija McGill-ovog upitnika o bolu
(SF-MPQ)
Form X**

A. MOLIMO VAS DA OPIŠETE VAŠ BOL TOKOM PROTEKLE SEDMICE

(✓ obeležite jedan odgovor u svakom redu.)

	Ne postoji	Slab	Srednji	Jak
1. pulsirajući	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
2. kao struja	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
3. probadajući	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4. oštar	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
5. kao grčevi	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
6. dugotrajan	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
7. vreo-gorući	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
8. tup	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
9. koji daje osećaj težine	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
10. osetljiv na dodir	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11. cepajući	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
12. zamoran-iscrpljujući	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
13. koji daje osećaj mučnine	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
14. koji izaziva strah	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
15. ubistven-okrutan	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

B. VAŠ BOL TOKOM PROTEKLE SEDMICE

Donja linija predstavlja povećanje jačine bola od "nema bola" do "najgori mogući bol". Uspravnom crtom (|) obeležite mesto na liniji za koje smatrate da najbolje opisuje Vaš bol tokom protekle sedmice.

C. JAČINA BOLA U OVOM TRENUTKU

- 0 Nema bola
- 1 Slab
- 2 Nelagodan
- 3 Mučan
- 4 Užasan
- 5 Nesnosan

Upitnik pripremio: Ronald Melzack

Copyright R. Melzack, 1970, 1987

ПРИЛОГ 2.

EUROQoL 5D5L

Упитник о здрављу

Српска верзија за Србију

(Cyrillic Serbian version for Serbia)

Испод сваког наслова, молимо вас да обележите ЈЕДНУ коцкицу која најбоље описује ваше здравствено стање ДАНАС.

ПОКРЕТЉИВОСТ

- Немам проблема са кретањем
- Имам малих проблема са кретањем
- Имам умерене проблеме са кретањем
- Имам озбиљне проблеме са кретањем
- Не могу да се крећем

БРИГА О СЕБИ

- Немам проблема да се сам/а окупам или обучем
- Имам малих проблема да се сам/а окупам или обучем
- Имам умерене проблеме да се сам/а окупам или обучем
- Имам озбиљних проблема да се сам/а окупам или обучем
- Нисам у стању да се сам/а окупам или обучем

УОБИЧАЈЕНЕ АКТИВНОСТИ *(нпр. посао, учење, кућни послови, породичне или слободне активности)*

- Немам проблема са обављањем својих уобичајених активности
- Имам малих проблема у обављању својих уобичајених активности
- Имам умерене проблеме у обављању својих уобичајених активности
- Имам озбиљних проблема у обављању својих уобичајених активности
- Нисам у стању да обављам своје уобичајене активности

БОЛ / НЕЛАГОДНОСТ

- Не осећам бол или нелагодност
- Осећам мало бола или нелагодности
- Осећам умерен бол или нелагодност
- Осећам јак бол или нелагодност
- Осећам крајњи бол или нелагодност

УЗНЕМИРЕНОСТ / ПОТИШТЕНОСТ

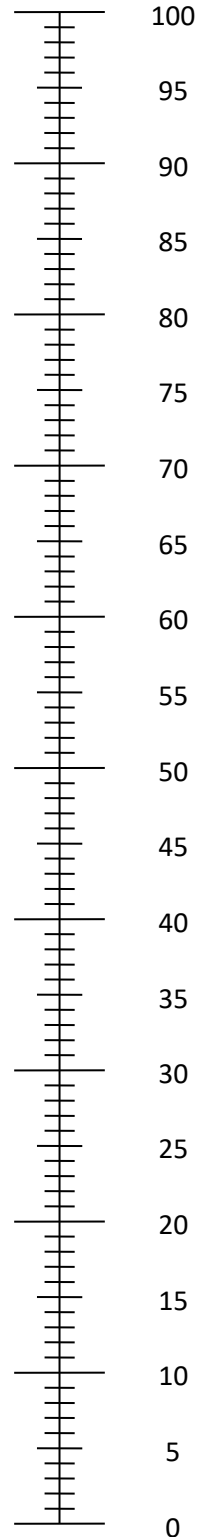
- Нисам узнемирен/а или потиштен/а
- Мало сам узнемирен/а или потиштен/а
- Умерено сам узнемирен/а или потиштен/а
- Јако сам узнемирен/а или потиштен/а
- Крајње сам узнемирен/а или потиштен/а

- Желели бисмо да знамо колико је добро или лоше ваше здравствено стање ДАНАС.
- Скала је обележена од 0 до 100.
- 100 значи најбоље здравствено стање које можете замислити. 0 значи најгоре здравствено стање које можете замислити.
- Означите са X место на скали да покажете какво је ваше здравствено стање ДАНАС.

ВАШЕ ЗДРАВСТВЕНО СТАЊЕ ДАНАС =

- Сада, молим вас напишите број који сте означили на скали у коцкицу доле.

Најбоље
здравствено
стање које
можете
замислити



Најгоре
здравствено
стање које
можете
замислити

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ПАЦИЈЕНТА

Уводне напомене. Ово је клиничко истраживање, у оквиру докторске тезе, „*Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом*“ која се израђује на Клиници за општу хирургију ВМА у циљу истраживања квалитета живота и степена бола оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом. Хронични панкреатитис (ХП) јесте комплексно инфламаторно обољење ткива панкреаса, које се карактерише ирверзибилним структуралним и функционалним оштећењем ткива панкреаса, које узрокује бол, малдигестију и губитак телесне масе, доводећи до погоршања квалитета живота. Терапија ХП може бити конзервативна и хируршка. Квалитет живота пацијената са ХП је значајно нарушен, због интензивног бола. У овом истраживању се процењује Ваш одговор на основу два упитника, први за интензитет бола а други за квалитет живота у тренутку попуњавања упитника.

Значај студије је у томе што би могла да одреди најуспешније методе лечења, како у редуковању абдоминалног бола и очувању функције панкреаса, тако и у смањењу фреквенце компликација и, према томе, бољег квалитета живота пацијената. Ово ће се директно одразити и на третман свих будућих болесника с ХП.

Предлажемо Вам да учествујете у овом истраживању попуњавањем ова два упитника.

Поверљивост података. Сви подаци о Вама у овом истраживању подлежу лекарској тајни, нису доступни јавности и неће се одавати трећим лицима.

Добробит. Немате никаквих финансијских обавеза учешћем у овом истраживању. Ваше учешће ће значајно допринети стицању нових сазнања у циљу успешнијег лечења ХП.

Ризици. Не постоје додатни ризици

Изјава о добровољном пристанку

Прочитао(ла) сам и упознат(а) сам са горе наведеним информацијама, или су ми оне прочитане. Имао(ла) сам прилику да поставим питања о истраживању и на сва питања која

сам поставио(ла) одговорено ми је на задовољавајући начин. Саопштено ми је да из ових истраживања могу да иступим у сваком тренутку и без навођења разлога , а да то неће никако утицати на моја права као пацијента.

Потврђујем да сам упознат(а) и у потпуности сам разумео(ла) своју улогу у испитивању и стога добровољно одлучујем да у њему учествујем без икаквих потраживања по било ком основу.

У Београду

Датум _____

Потпис лично _____

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ ПАЦИЈЕНТА

Потпис сведока _____

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ СВЕДОКА

Потпис лекара _____

ИМЕ И ПРЕЗИМЕ ЛЕКАРА

Контакт особа:

Ако имате питања, молимо Вас да се обратите проф. др Маји Вуловић на телефон број 061/7236403 и др Саше Драговићу на телефонски број 011/3608550 и 064/6678788.

БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ АУТОРА

Др Саша Драговић, од оца Бошка и мајке Раде Драговић рођ. Јовановић, рођен 20.04.1972.године у Лебану, Република Србија. Основну школу завршио у Лепу, а средњу медицинску школу у Лесковцу, обе као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет завршио у Нишу са положеним дипломским испитом из области Хирургије са оценом 10(десет). У току студирања активно учествовао у раду студентске организације, те био члан друштва за борбу против рака и један од оснивача огранка Југословенске асоцијације за борбу против СИДЕ (ЈАЗАС) у Нишу. Након завршеног факултета обавезни лекарски стаж обавио у Војној болници у Нишу, као активни старешина тадашње Војске Југославије, где га затиче агресија НАТО-а. Активно учествује у збрињавању повређених и оболелих у ратним дешавањима на простору бивше Југославије 1999.г. на хируршком одељењу ВБ Ниш. Након стажа радио као лекар у гарнизонској амбуланти у Врању у трајању од три године, где је обављало дужности Управника гарнизоне амбуланте и Начелника санитетске службе у бригади. Након тога послат на специјалистичке студије из опште и васкуларне хирургије у Војномедицинску академију (ВМА) дана 03.09.2002.г., које је завршио са одличним успехом 28.08.2007.године. Након специјалистичког испита распоређен на формацијско место хирурга на хируршком одељењу Војне болнице Ниш, где проводи седам година, до августа 2014.године. У време службовања у ВБ Ниш био је члан Етичког одбора Војне болнице Ниш, те професор хирургије у средњој медицинској школи “Прокоповић“ Ниш. Тренутно распоређен на формацијском месту лекара на одељењу за хепатобилијарну и панкреатичну хирургију у Клиници за општу хирургију ВМА. Служи се енглеским и руским језиком. Ожењен супругом Јеленом и отац Ђорђа и Наде.

1. **Dragović Saša**, Vulović Maja, Stamenković Dušica, Rančić Nemanja, Mitrović Miroslav, Bezmarević Mihajilo, Jovanović Milan, Pantić Ivan, Rujanovski Zoran, Lepić sanja, Milev Boško, Quality of life assessment in patients treated with chronic pancreatitis, *Vojnosanitetski pregled*, (2021); OnLine-First May 2021:54-54(**M23**) **IF 0,168**
2. Vekic B, Dragojevic-Simic V, Jakovljevic M, Kalezic M, Zagorac Z, **Dragovic S**, Zivic R, Pilipovic F, Simic R, Jovanovic D, Milovanovic J and Rancic N. A Correlation Study of the Colorectal Cancer Statistics and Economic Indicators in Selected Balkan Countries. *Front. Public Health*. 2020; 8:29. doi: 10.3389/fpubh.2020.00029 (**M21**) **IF 3,709**
3. Đenić Nebojša, Višnjić Milan, **Dragović Saša**, Bojanić Vladmila, Bojanić Zoran, Đurđević Dragan, Đinđić Boris, Kostov Miloš, Zatvaranje prostrrelne rane primenom fibrinskog lepka sa antibiotikom u eksperimentu na svinjama *Vojnosanitetski pregled*, 2015; vol. 72, br. 9, str. 785-793(**M23**) **IF 0,168**

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, др Саша Драговић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:
„ Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечених
пацијената са хроничним панкреатитисом“
која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког
рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми, у чијем се прилогу налази ова Изјава, садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 07.07.2022. године

Sascha Dragovic

потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

_____“Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене
пацијенте са хроничнимн панкреатитисом“_____

истоветне.

У Крагујевцу, 07.07.2022. године

Aracibent Cana

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, др Саша Драговић _____,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом: „ Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечених пацијената са хроничним панкреатитисом“

која је одбрањена на Факултету медицинских наука _____

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима**
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 07.07.2022. године,

Aracibent Cana

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>