



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Snežana K. Tešić Rajković

**ZNAČAJ INFLAMATORNIH MARKERA I
POREMEĆAJA SISTEMA HEMOSTAZE
KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM
PANKREATITISOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2017.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Snežana K. Tešić Rajković

**THE SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY
MARKERS AND DISORDERS OF
HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE
PANCREATITIS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2017.

Подаци о докторској дисертацији

Ментор:	Prof Dr Biljana Radovanović Dinić lekar subspecijalista gastroenterohepatologije, Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet
Наслов:	Značaj inflamatornih markera i poremećaja sistema hemostaze kod bolesnika sa akutnim pankreatitisom
Резиме:	<p>Uvod/Cilj. Mogućnost razvoja sistemskih komplikacija u toku akutnog pankreatitisa (AP), zahteva pravovremenu procenu težine bolesti kako bi se napravio optimalan terapijski pristup. Cilj istraživanja bio je utvrđivanje uloge pojedinih zapaljenskih biomarkera i parametara koagulacije u predviđanju težine AP, kao i predlog matematičke formule koja omogućuje ranu i jednostavnu procenu težine AP. Metode. Prospektivna studija obuhvatila je 92 bolesnika sa dijagnozom akutnog pankreatitisa, ispitivanih i lečenih u periodu od prvog jula 2012. godine do prvog januara 2014. godine. Bolesnici su podeljeni u tri grupe: blagi, umereni i teški. Rezultati. Na osnovu rezultata Mann-Whitney U testa, koji je korišćen za ispitivanje razlika u prosečnim vrednostima biohemijskih markera i inflamatornih biomarkera između pojedinih grupa nađeno je da je parametar sa statistički značajnom razlikom CRP ($p < 0,05$). Predviđanje blagog AP sa jedne strane (grupa A) i umerenog i teškog, sa druge strane (grupa B) na osnovu modela baziranog na binarnoj logističkoj regresiji bilo je uspešno u 76,9%. Zaključak. Kombinovana analiza biohemijskih markera, imunoloških biomarkera i parametara koagulacije u obliku matematičke formule, može omogućiti brzo, racionalno i klinički dostupno, rano predviđanje težine AP.</p>
Научна област:	Medicinske nauke; Interna medicina
Научна дисциплина:	Gastroenterologija sa hepatologijom
Кључне речи:	Akutni pankreatitis, prokalcitonin, C reaktivni protein, D dimer
УДК:	611.1.37
CERIF класификација:	B 550 Gastroenterologija
Тип лиценце Креативне заједнице:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Professor Biljana Radovanovic Dinic, M.D., Ph.D., Faculty of Medicine, University of Nis
Title:	The significance of inflammatory markers and disorders of hemostasis in patients with acute pancreatitis
Abstract:	<p>Introduction. A possibility to develop sever systemic complications of acute pancreatitis(AP) demands timely assessment of the severity of the disease in order to make an optimal therapeutic approach and a correct prognosis of the disease. The aim of the study was to establish the role of certain individual inflammatory biomarkers and coagulation parameters in the prediction of AP severity, and also to propose a mathematical formula which allows there combined use for the same purpose. Methods. The prospective study included 92 patients with AP. The patients were divided into groups: mild, moderate and severe AP. Results. Based on the results of Mann-Whitney,s test, it can be concluded that a statistically significant difference between groups A(mild) and B(moderate and severe) for CRP ($p<0.05$). Using the Wald's stepwise forward method, a prediction model with CRP, PCT, D-dimer 1, D-dimer 3, fibrinogen 1 and fibrinogen 3 parameters as predictors of the severity of AP has been obtained. The percentage of successful prediction of moderate or severe AP based on this model is 76.9%. Conclusion. The combined analysis of biohumoral markers and coagulation parameters presented in the form a mathematical formula can enable a more accurate, rapid, rational and clinically available prediction of the severity of AP.</p>
Scientific Field:	Medical sciences; Internal medicine
Scientific Discipline:	Gastroenterology and hepatology
Key Words:	acute pancreatitis, procalcitonin, C reactive protein, D dimer
UDC:	611.1.37
CERIF Classification:	B550 Gastroenterology
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

Neizmernu zahvalnost dugujem svom mentoru i prijatelju u pravom smislu te reči, Prof Dr Biljani Radovanović Dinić, za nesebičnu stručnu i moralnu pomoć i podršku, u svakom trenutku izrade ove doktorske teze.

Mirjani, Jovanu, Kostadinu i Predragu hvala za podršku, strpljenje i razumevanje. Hvala mojim roditeljima na bezgraničnoj ljubavi i veri u mene.

Autor

Dr Snežana Tešić- Rajković

Sadržaj

I Uvod-----	1
II Pregled literature-----	3
II 1. Definicija-----	3
II 2. Epidemiologija-----	3
II 3. Etiologija-----	4
II 4. Patogeneza i patofiziologija-----	7
II 4.1. Aktivacija zimogena-----	7
II 4.2. Oksidativni stres-----	9
II 4.3. Citokini-----	10
II 4.4. Poremećaji mikrocirkulacije-----	11
II 4.5. Poremećaji koagulacije-----	12
II 4.6. Imuni odgovor-----	16
II 5. Morfološke karakteristike AP-----	16
II 6. Klinički simptomi i znaci-----	18
II 7. Komplikacije akutnog pankreatitisa-----	20
II 7.1. Lokalne komplikacije-----	20
II 7.2. Sistemske komplikacije-----	24
II 8. Dijagnoza-----	24
II 8.1. Biohemijske analize-----	25
II 8.2. Krvna slika-----	27
II 8.3. Markeri težine akutnog pankreatitisa-----	27
II 8.4. Vizualizacione metode-----	32
II 9. Procena težine i ishoda bolesti-----	35
II 10. Terapija-----	37
II 10.1. Konzervativna terapija-----	37
II 10.2. Hirurška terapija-----	42
III Ciljevi-----	43

IV Materijal i metode-----	44
IV 1. Bolesnici-----	44
IV 2. Metode-----	44
V Rezultati-----	47
V 1. Demografske karakteristike bolesnika-----	47
V 2. Karakteristike grupa bolesnika formiranih na osnovu težine AP-----	49
V 3. Analiza parametara krvne slike, biohemijskih markera i inflamatornih biomarkera	53
V 4. Analiza parametara sistema hemostaze-----	58
V 5. Analiza parametara krvne slike, biohemijskih markera, inflamatornih biomarkera i parametara sistema hemostaze u odnosu na težinu akutnog pankreatitisa-----	68
V 5.1. Korelacija između grupa A i B-----	68
V 5.2. Korelacija između grupa II i III-----	75
V 5.3. Korelacija između grupa III i I+II-----	83
VI Diskusija-----	96
VII Zaključak-----	110
VIII Literatura-----	113

I Uvod

Akutni pankreatitis (AP) je akutni inflamatorni proces pankreasa, koji se može manifestovati kao blagi samoograničavajući patološki proces, ili kao težak proces sa pojavom lokalnih i sistemskih komplikacija. Incidenca akutnog pankreatitisa je u značajnom porastu u poslednje dve decenije. Akutni pankreatitis u 80% bolesnika nastaje zbog kalkuloze žučne kese ili prekomernog unosa alkohola. Kod 20% obolelih postoje drugi etiološki faktori ili isti ostaje neprepoznat. AP se klinički najčešće manifestuje intenzivnim bolom u truhu i povišenim vrednostima serumskih amilaza i lipaza.

Bolje razumevanje patofizioloških zbivanja, koja dovode do insuficijencije organa u AP, naložilo je potrebu za revidiranjem klasifikacije iz Atlante. Revidirana klasifikacija uključuje kliničku procenu težine i pruža objektivnije mogućnosti za opisivanje lokalnih komplikacija AP. Nova klasifikacija razlikuje intersticijski i nekrotični pankreatitis. AP može biti blag, umeren i težak. Glavni kriterijum za razlikovanje umerenog od teškog AP je dužina trajanja organske insuficijencije. Perzistentna organska insuficijencija, koja traje duže od 48 h, određuje težak AP. Najteži oblici kulminiraju sindromom multiple organske disfunkcije (MODS) i letalnim ishodom, čak u 30-40% slučajeva, posebno kod starijih bolesnika. Poslednjih godina istraživanja su fokusirana na teški oblik AP. Pravovremena procena težine AP može odrediti konačan ishod bolesti. Jedan od najčešće korišćenih biomarkera statusa inflamatornog odgovora je C reaktivni protein (CRP). Maksimalna vrednost CRP-a se verifikuje 48-96h od početka simptoma AP. Određivanjem CRP-a mogu se razlikovati blagi od teških oblika AP sa senzitivnošću i specifičnošću od oko 80%. Određivanje CRP je tehnički jednostavna i brza metoda i može se rutinski koristiti i u kliničkoj praksi. Prokalcitonin (PCT) je neaktivni propeptid hormona kalcitonina. Više od jedne decenije serumski prokalcitonin dostupan je kao rani prediktor razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP. Nova saznanja upućuju da PCT može obezbediti konačnu identifikaciju težine bolesti kod pacijenata sa AP. Prokalcitonin zahvaljujući izuzetnoj senzitivnosti, detektibilnosti ali i širokoj dostupnosti danas predstavlja gotovo idealan biomarker praćenja kliničkog toka AP.

Smatra se da je za razvoj MODS-a u okviru AP odgovorna sistemska upala. Sistemska upala predstavlja stanje koje se karakteriše prekomernom proizvodnjom medijatora upale, aktivacijom sistema komplementa i sistemske aktivacije koagulacije, kao i razvojem

diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK). Brza aktivacija koagulacije može dovesti do globalne ili delimične iscrpljenosti fizioloških antikoagulantnih sistema. Insuficijencija vitalnih organa je glavni uzrok smrtnosti u AP, zajedno sa infektivnim komplikacijama. Koagulopatija sa diseminovanom intravaskularnom koagulacijom nije tako česta, međutim mnogo češće promene su u sistemu hemostaze koje karakteriše takozvani kompenzovani DIK. Vrednosti DIK parametara i trombin-antitrombin kompleksa prilikom prijema povezane su sa lošom prognozom AP. Četvorostruki porast D dimera pokazao se kao marker komplikovanih AP. U slučajevima teških AP, bolesnici koji nisu preživeli imali su znatno više vrednosti D-dimera i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI)-1 od preživelih. Visoka koncentracija D-dimera i PAI-1 u bolesnika sa AP su indikatori hiperkoagulabilnog stanja i mikrovaskularnih koagulopatija što može dovesti do stvaranja mikrotromba i insuficijencije organa.

Činjenica da je inflamacija moćan induktor zgrušavanja i fibrinolize ukazuje na potencijalni značaj plazmatske prokarboksipeptidaze (TAFI) u predikciji teškog AP. TAFI je regulatorni protein koagulacija/fibrinoliza ravnoteže, kao i inflamacije. Nedavne studije pokazale su da, pored suzbijanja fibrinolize, TAFI može takođe biti uključen u upalne procese. Njegova uloga kao prirodnog antiinflamatornog molekula trenutno se istražuje identifikacijom njegove sposobnosti da deaktivira aktivirane faktore komplementa C3a i C5a kao i proinflamatorne medijatore, bradikinin i trombin-cepajući osteopontin. Ova dvostruka funkcija u regulisanju hemostaze i inflamacije, čini TAFI zanimljivim proteinom u AP.

Protein C je neaktivni proenzim u plazmi koji se aktivira proteolitičkim dejstvom trombina koji se vezuje za trombomodulin. Aktivirani protein C smanjuje stvaranje trombina i tako limitira proinflamatorno delovanje trombina. Protein C takođe ima i specifično antiinflamatorno delovanje. Nivoi aktiviranog proteina C su sniženi kod bolesnika sa teškom sepsom i koreliraju sa ishodom lečenja.

Uprkos brojnim pokušajima da se nađu pouzdani laboratorijski ili vizualizacioni parametri ili bodovni sistemi koji bi omogućili tačnu procenu težine, predviđanje toka bolesti i prognoze AP, ova bolest još uvek predstavlja izazov za kliničara.

II Pregled literature

II 1. Definicija

Akutni pankreatitis (AP) je akutni inflamatorni proces pankreasa koji se može manifestovati od blagog samoograničavajućeg patološkog procesa do razvoja teških formi sa lokalnim i sistemskim komplikacijama koje ugrožavaju život bolesnika. AP zbog raznovrsne etiologije karakterišu različiti dijagnostički i terapijski protokoli što ovo oboljenje čini još uvek velikim izazovom za lekara.¹ Najnovija klasifikacija akutnog pankreatitisa razlikuje intersticijski i nekrotični pankreatitis. Na osnovu kliničkog toka i prognoze, AP može biti blag, umeren ili težak. Blag AP je najčešći oblik pankreatitisa koji traje do nedelju dana. Karakteriše se odsustvom značajnog oštećenja pankreasa i razvoja lokalnih ili sistemskih komplikacija. Umeren AP je definisan prisustvom prolaznog oštećenja organa (kraće od 48h) i/ili lokalnim ili sistemskim komplikacijama bez perzistentnog otkazivanja organa, ili pogoršanja komorbiditeta. Težak AP je definisan perzistentnim otkazivanjem jednog ili više organa (MODS), odnosno otkazivanjem organa koje traje duže od 48 h. Lokalne komplikacije su peripankreatične tečne kolekcije, pankreasna i peripankreasna nekroza (sterilna ili inficirana), pseudocista i inkapsulirana nekroza.²

II 2. Epidemiologija

Incidenca AP je različita u pojedinim zemljama i kreće se od 5,4 do 73,4 na 100 000 stanovnika, sa niskom incidencom u Engleskoj i Holandiji, srednjom u Nemačkoj i Škotskoj, a izrazito visokom u Finskoj. U zemljama gde se intenzivno konzumira alkohol i to naročito vikendom, kao što je to slučaj u Finskoj, incidenca AP je visoka i iznosi 47-102/100 000 stanovnika.^{3,4} Incidenca AP u Velikoj Britaniji iznosi približno 150-420 slučajeva /1 000 000 stanovnika.⁵ Godišnja incidenca AP u SAD kreće se od 13-45 / 100 000 stanovnika.^{6,7,8}

Incidenca AP je u porastu tokom poslednjih 20 godina, u zapadnim razvijenim zemljama, delom zbog veće učestalosti holecistitisa i alkoholizma, a delom i zbog bolje dijagnostike (MSCT, endoskopski ultrazvuk i dr). Takođe je u velikom broju razvijenih zemalja porastao broj hospitalizacija zbog AP.⁹

Pol je važan faktor koji je usko povezan s rizikom pojave AP. Incidenca alkoholnog pankreatitisa je veća kod muškaraca, dok je incidenca bilijarnih pankreatitisa veća kod žena.

Smrtnost kod bolesnika sa inficiranom nekrozom i otkazivanjem organa može biti 30-40% posebno kod bolesnika starijeg životnog doba.¹⁰

II. 3. Etiologija

Etiološki faktori, odgovorni za nastanak akutne upale pankreasa, su u 80% slučajeva žučni kamenci i prekomerni unos alkohola.^{11,12,13,14,15} Kod preostalih 20% slučajeva odgovorni su: bolesti metabolizma, lekovi, traume, medicinski zahvati, infekcije, vaskularni poremećaji (ishemija), genetski faktori (mutacija tripsinogena), sistemske bolesti, strukturne anomalije, tumori, ubodi insekata i neprepoznati etiološki faktori.^{12,15}

Žučni kamenci su najčešći uzrok akutnog pankreatitisa, naročito kod žena i to u razvijenijim zemljama.¹⁶ Međutim, nekad su oni toliko malih dimenzija da se ne mogu dokazati vizualizacionim metodama dijagnostikovanja, pa se takvi pankreatitisi označavaju kao idiopatski. Dodatnim metodama dijagnostikovanja, primenom endoskopske retrogradne holangio-pankreatografije (ERCP), MRCP-a i mikroskopskom analizom duodenalnog aspirata, u kome se mogu naći kristali holesterol monohidrata i kalcijum bilirubinata, može se postaviti dijagnoza bilijarnog pankreatitisa.¹⁷

Alkohol je drugi najčešći etiološki faktor u nastanku akutnog pankreatitisa, naročito kod muškaraca. Akutni pankreatitis nastaje u 10% alkoholičara, koji uzimaju više od 80ml žestokog alkoholnog pića dnevno, uz učešće genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine.¹⁸ **Pušenje** je smatrano značajnim kofaktorom u razvoju alkoholnog pankreatitisa, ali su veće studije ustanovile da je pušenje samostalan faktor rizika za nastanak akutnog i hroničnog pankreatitisa, koji je zavisao od doze i vremena konzumacije.¹⁹

Hipertrigliceridemija je redak (1-4%) uzrok AP i najčešće se viđa u dece sa urođenim poremećajem metabolizma lipoproteina (tip I, II i V hiperlipidemije).^{20,21} Većina odraslih osoba, sa pankreatitisom ove etiologije, ima blaži oblik hiperlipidemije (tip I ili tip V) i pridružena oboljenja i stanja koja povećavaju koncentraciju triglicerida (gojaznost, diabetes mellitus, hipotireoidizam ili trudnoća). Prekomeran unos alkohola i terapija beta blokatorima mogu takođe povećati koncentraciju serumskih triglicerida. Nivo serumskih triglicerida veći od 11 mmol/L može izazvati napad akutnog pankreatitisa.^{22,23,24} Ipak, nema korelacije između

vrednosti triglicerida i težine kliničke slike AP. Hiperholesterolemija nije povezana sa akutnim pankreatitisom.¹⁰

Hereditarni pankreatitis je bolest koja se nasleđuje autozomno dominantno preko gena sa nepotpunom penetracijom.²⁵ Karakteriše se ponavljanim epizodama akutnog pankreatitisa koje započinju u detinjstvu, a javlja se u još najmanje dva člana porodice. Whitcomb i saradnici su našli da se radi o genskom defektu vezanom za katjonski tripsinogen.²⁶

Hiperparatireoidizam i hiperkalcemija su ređi uzroci pankreatitisa. Hiperparatireoidizam kao uzrok hiperkalcemije, odgovoran je za 1,5 do 13% AP.^{27,28} Intravensko davanje kalcijuma može izazvati oštećenje pankreasa.²⁹



Slika 1. Recidivirajući AP uzrokovan hiperparatireoidizmom

Lekovi koji mogu uzrokovati akutni pankreatitis klasifikuju se u tri grupe. U prvoj grupi su lekovi kod kojih je dokazana sigurna povezanost između uzimanja leka i pojave akutnog pankreatitisa (azatioprin, steroidi, citostatici, furosemid, hlorotiazid, sulfosalazin, mesalazin, tetraciklini, opijati, trimetoprim-sulfametoksazol i estrogeni). U drugoj grupi su lekovi kod kojih je ova veza verovatna (paracetamol, karbamazepin, interferon, cisplatin, lamivudin, octreotid, enalapril, fenformin i erithromicin). U trećoj grupi su lekovi kod kojih je moguća povezanost uzimanja leka sa pojavom akutnog pankreatitisa (statini).^{30,31}

Virusi mogu izazvati pankreatitis i to su najčešće virusi: parotitisa, Coxackie B, Epstein-Barr, citomegalo, virusi hepatitisa A, B i C. Pankreatitis se može razviti nakon vakcinacije protiv rubeole atenuisanim virusom.^{32,33}

Bakterije koje najčešće mogu izazvati pankreatitis su bacil tuberkuloze, bruceloza, leptospiroza i salmonela.

Gljivice, *Aspergillus* i *Candida* se mogu verifikovati kao etiološki faktori odgovorni za razvoj pankreatitisa.

Paraziti, askaris i toksoplazma su mogući izazivači akutnog pankreatitisa.³³

Toksini su povremeno odgovorni za razvoj upale pankreasa. Tako npr. toksin škorpije oslobađa acetilholin sa pankreasnih nerava i izaziva produženu stimulaciju acinusnih ćelija.³⁴

Alergeni iz hrane mogu izazvati akutni pankreatitis u sklopu alergijske reakcije.³⁴

Trauma pankreasa takođe može biti uzročnik akutnog pankreatitisa.

Endoskopska retrogradna holangipankreatografija (ERCP) može pokrenuti upalu pankreasa. Incidenca je od 2% do 9% u većini neselektivnih prospektivnih studija.^{35,36} Post-ERCP hiperamilazemija nije neuobičajena i ne treba je izjednačavati sa pankreatitisom. Post-ERCP pankreatitis se odnosi na stanje kada se kod pacijenta javlja bol u trbuhu povezan sa hiperamilazemijom i zahteva hospitalizaciju nakon ERCP.¹⁰ Uzroci uključuju mehaničke, hemijske, alergijske, hidrostatske, infektivne, ili termalne ozlede pankreasa.³⁷ Neki lekovi kao antibiotici, nitroglicerina, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID), gabexate i somatostatin mogu delovati profilaktički u smislu sprečavanja post ERCP pankreatitisa.³⁸

Velike abdominalne operacije, kao i operacije van abdomena, mogu biti uzrok akutnog pankreatitisa, koji je praćen smrtnošću i do 33%. Anestezija i/ili hipotenzija mogu biti dodatni faktori koji pogoršavaju kliničko stanje.³⁴

Pankreasna ishemija, kao posledica embolije ili u sklopu sistemskog vaskulitisa, može izazvati akutni pankreatitis.^{39,40}

Anatomske promene na dudenumu (divertikulumi i ciste), **Cron-ova bolest**, **tumori ampule Vateri**, **veće ciste hloedohusa** mogu izazvati akutnu upalu pankreasa.³⁴

Disfunkcija Oddijevog sfinktera, zbog stenozе ili diskinezije sfinktera, smatra se mogućim uzrokom “idiopatskog” akutnog pankreatitisa u dve trećine bolesnika, najčešće žena nakon holecistektomije.^{41,42} Dijagnoza se potvrđuje primenom manometrije, koja takođe može imati za posledicu pankreatitis u više od 20% slučajeva.^{43,44}

Različite hemikalije, **organofosfati**, **hronična bubrežna insuficijencija**, **obimna opekotina** i **ekstremni fizički napor** ređi su etiološki faktori.³⁴

Autoimuni pankreatitis može biti udružen sa drugim autoimunim bolestima (Sjogrenovim sindromom, primarnim sklerozirajućim holangitisom, primarnom bilijarnom cirozom, sistemskim lupusom, inflamatornim bolestima creva) i u tim slučajevima on se leči steroidnom terapijom.⁴⁵

Trudnoća je dugo smatrana mogućim uzrokom akutnog pankreatitisa ali, novije studije su ukazale na prisustvo drugih etioloških faktora kao što su kamenci ili hiperlipidemija, čime se objašnjava veća učestalost ove bolesti kod trudnica.^{46,47}

II 4. Patogeneza i patofiziologija

Za početak razvoja AP potreban je okidač (prolazak kamenca bilijarnim sistemom, abuzus alkohola, izlaganje toksičnom leku ili neki drugi pokretač). Usprkos napornim istraživanjima, znanje o patofiziologiji AP limitirano je i bazirano samo na eksperimentalnim modelima.⁴⁸ Veliki problem predstavlja činjenica da nijedan od korišćenih animalnih modela ne odgovara u potpunosti humanoj situaciji.

Mehanizmi koji dovode do razvoja AP i njegovih komplikacija su složeni i još uvek nedovoljno razjašnjeni. Bez obzira na etiologiju, AP započinje kao sterilan upalni proces koji je pokrenut preranim oslobađanjem i aktivacijom pankreasnih enzima u acinusnim ćelijama pankreasa. Prerano aktiviranje zimogena izgleda da je presudno u pokretanju oštećenja pankreasa.¹⁰ Još davne 1896. godine, Chiari je zaključio, da je glavni patogenetski proces upale pankreasa od samog početka pa do razvoja nekroze, zapravo autodigestija pankreasa vlastitim enzimima. Okidač preranog oslobađanja enzima je još uvek nejasan, ali izgleda da ulogu može imati katepsin B, koji je lizozomska serin proteaza. Faktor koji je odgovoran za početno oštećenje acinusne ćelije i oslobađanje pankreasnih enzima ne utiče na dalji zapaljenski proces.⁴⁹ Ključni faktori za napredovanje procesa kao i za razvoj ekstrapankreasnih komplikacija su: apoptoza acinusnih ćelija, oslobađanje citokina, aktivacija koagulacije, ishemija tkiva i nekroza tkiva.^{50,51,52} Ovi procesi objašnjavaju razvoj perilobularne i/ili panlobularne nekroze koja zahvata acinusne ćelije, ćelije ostrvaca, pankreasni sistem kanala i intersticijsko masno tkivo.⁵³

II 4.1. Aktivacija zimogena

Aktivacija zimogena objašnjava se postojanjem dva različita mehanizma:

1. Porast intracelularnog kalcijuma

Povećanje koncentracije intracelularnog jonizovanog Ca^{2+} u acinusnim ćelijama dovodi do povećanja aktivacije tripsinogena.^{54,55} Povećan nivo intraćelijskog kalcijuma mogu izazvati

različiti faktori kao što su alkohol, hipoksija, hiperkalcijemija ili hiperlipidemija. Orabi i sar.⁵⁶ ispituju ulogu rijanodin receptora (RyR) na membrani endoplazmatskog retikuluma u promeni koncentracije intraćelijskog Ca, pomoću farmakološkog antagonista, dantrolena. Ova studija sugerira da RyR igraju važnu ulogu u ranim dešavanjima u acinusnim ćelijama u in vivo pankreatitisu i povećanjem intraćelijskog Ca, doprinose ozbiljnosti bolesti. Dantrolen inhibira ove receptore i time smanjuje težinu AP u ceruleinom indukovanom AP kod miševa. Osim toga, etanol i metaboliti žučnih kiselina uzrokuju trajno patološko povećanje Ca²⁺ zbog deficita ATP-a.⁵⁷ Drugi važan faktor je kalcineurin, koji je Ca²⁺ aktivirana proteinska fosfataza.⁵⁸ Miševi prethodno tretirani takrolimusom, inhibitorom kalcineurina, pokazali su smanjenu aktivaciju proteaze i smanjenje težine epizode pankreatitisa indukovano ceruleinom.⁵⁹

2. Kolokalizacija lizozoma i zimogena

Smanjena apikalna egzocitoza zimogenih granula, njihova intracelularna akumulacija, eventualna fuzija i oštećenje lizozomalne membrane, mogu dovesti do toga da katepsin B iz lizozoma, aktivira tripsinogen, koji zatim aktivira druge proenzime u zimogenim granulama, uzrokujući progresivno oštećenje tkiva.⁶⁰ Međutim, izgleda da ovaj proces zahteva dodatne uslove, naverovatnije nizak pH. Mehanizam koji bi mogao objasniti snižavanje pH u ovim vakuolama nedavno je identifikovan kao vakuolarna ATP-aza koja pumpa protone u vakuole.⁶¹

Zimogena aktivacija dovodi do oslobađanja aktivnih enzima kao što je tripsin (od tripsinogena) koji aktivira druge proteaze (elastazu, karboksipeptidazu, fosfolipazu A2), uključujući i dodatne količine tripsinogena. Aktivirani enzimi dovode do oštećenja acinusnih ćelija neometanom autodigestijom.¹⁰ Tripsin počinje aktivaciju fosfolipaze A2 (PLA2) u pankreasnom kanalu i tako omogućava stvaranje lizolecitina iz lecitina (kasniji sastojak žuči) koji oštećuje ćelijske membrane uzrokujući edem pankreasnih kanala i progresivno oštećenje tkiva.⁶²

Sa aktivacijom tripsina već u inicijalnoj fazi AP, nastaje oštećenje acinusnih ćelija koje izaziva zapaljenski odgovor koji je odgovoran za težinu pankreatitisa. U velikoj meri zapaljenski odgovor zavisi od lokalne (acinusne ćelije, endotelne ćelije i ćelije pankreasnog kanala), kao i sistemske produkcije upalnih medijatora, nazvanih citokini, koji povezuju lokalnu pankreasnu upalu i oštećenje, sa sistemskim komplikacijama kao što su oštećenje pluća i bubrega.⁶³ Sistemski inflamatorni odgovor (SIRS) pojavljuje se kao sledeća faza AP. Ovaj varijabilni sistemski proces zavisi od uzajamnog dejstva cirkulatornih pro-upalnih citokina

(interleukin-1 β , (IL-1 β), interleukin-2, interleukin-6, faktor nekroze tumora α , i azot oksid) i anti-upalnih medijatora.¹⁰

Nedavna istraživanja pokazuju da rana i kontinuirana upala u AP može nastati nezavisno od aktivacije tripsina, putem aktivacije nuklearnog faktora kapa B (NF κ B). In-vitro ekspresija aktivnog tripsina ne može aktivirati NF- κ B⁶⁴ što upućuje na to da su ta dva događaja nezavisna. Daljim istraživanjem treba utvrditi da li su ovo nezavisni ili paralelni mehanizmi, od kojih svaki može dovesti do upale pankreasa. Otkrivanje relativnog doprinosa ovih događaja može biti ključno u daljem razumevanju pankreatitisa.⁶¹

II 4.2. Oksidativni stres

Eksperimentalna istraživanja su ukazala na važnu ulogu slobodnih kiseonikovih radikala u iniciranju i progresiji akutnog pankreatitisa. To je postalo evidentno na osnovu smanjenja pankreasnog oštećenja kod životinja prethodno tretiranih skupljačima slobodnih radikala kao što su superoksid dezmutaze, katalaze i alopurinol.^{65,66,67} Pretpostavlja se da se oksidativni nalet odvija na intra-acinusnom nivou i rezultira oštećenjem membrane, sa naknadnim isticanjem pankreasnih enzima, slobodnih kiseonikovih radikala i debrija u intersticijum.⁶⁸ Slobodni kiseonikovi radikali potiču iz različitih izvora, uključujući aktivnost ksantin oksidaze, mitohondrijalne citohrom oksidaze i metabolizam arahidonske kiseline.^{69,70} Polimorfonuklearne ćelije (PMN) se smatraju jednim od važnih izvora slobodnih kiseonikovih radikala. Pankreasni enzim, elastaza, ima uticaj na proizvodnju superoksida, pa time i na pokretanje akutnog pankreatitisa.⁷¹

Poznato je da apoptoza eliminiše oštećene ćelije ne izazivajući prekomernu upalnu reakciju, dok nekroza ćelije izaziva rasprostranjeniju upalu. Međutim, apoptoza je aktivan proces koji zaheva energiju. Dakle bioenergetika acinusne ćelije je ključna u određivanju apoptoze ili nekroze kao posledice oštećenja pankreasa.⁶¹ Iako je pogrešno reći da je apoptoza zaštitni odgovor, težina pankreatitisa je znatno manja kada je apoptoza preovladavajući mehanizam u odnosu na nekrozu.⁷² U studiji Voronina i sar. utvrđeno je da fiziološki sekretagogi (CCK, acetilholin, bombezin) dovode do povećanja proizvodnje ATP-a, dok žučne kiseline i ne-oksidativni metaboliti alkohola smanjuju proizvodnju ATP-a.⁵⁷ Ovo otkriće objašnjava zašto žučne kiseline i metaboliti etanola uzrokuju ozbiljna oštećenja pankreasa (nizak nivo ATP-a dovodi do nekroze). Sa druge strane, pozitivna bioenergetika kao rezultat delovanja fizioloških sekretagoga bi podržala normalne fiziološke funkcije sekrecije enzima.⁵⁷

Bioenergetske promene pod uticajem toksičnih agenasa izgleda da su ključne u određivanju rasprostranjenosti oštećenja pankreasa.

Nedavne studije koje istražuju ulogu reaktivnih oksidativnih vrsta (ROS) u AP pokazuju iznenađujuće rezultate.⁷³ U ovoj studiji, ROS indukcija u acinusnim ćelijama potencira apoptozu, dok inhibicija ROS produkcije dovodi do povećanja nekroze redukcijom ATP-a.⁷³ Ovi rezultati sugerišu da ROS produkcija u acinusnim ćelijama može biti zaštitni mehanizam tokom pankreatitisa. Istovremeno oksidativni stres u neutrofilima, aktiviran tokom upalnog odgovora na acinusno oštećenje, može biti odgovoran za dalje širenje lokalne i sistemske upale.⁷³ Stoga, izgleda da oksidativni stres ima dvojaku ulogu u oštećenju pankreasa.

II 4.3. Citokini

Citokini su grupa proteina male molekulske težine, koji su fiziološki aktivni u malim koncentracijama, a imaju raznoliku paletu farmakoloških aktivnosti. Neki od njih, kao što su interleukin-1 β , faktor nekroze tumora α (TNF- α) i faktor aktivacije trombocita su dokazani medijatori u progresiji bolesti. Glavni izvor citokina su aktivirani leukociti. Aktivacija leukocita u upaljenom pankreasu počinje rano, već oko 3 sata nakon početka AP, adhezijom cirkulišućih leukocita na endotel.⁷⁴ Aktivirani makrofagi oslobađaju pro-upalne citokine, kao što su IL-1 β , IL-6 i TNF- α , kao odgovor na lokalno oštećenje pankreasa.⁷⁵

Nakon što su citokini proizvedeni i oslobođeni od strane nekoliko tipova ćelija, oni stimulišu proizvodnju ostalih upalnih medijatora. Eksperimentalni modeli su pokazali da se IL-1 β i TNF- α početno proizvode u parenhimu pankreasa.^{76,77} TNF- α mogu proizvesti acinusne ćelije, ali su glavni izvor leukociti iz zapaljenskog infiltrata u tkivu pankreasa. Međutim, kasnije s povećanom proizvodnjom citokina, IL-1 β i TNF- α se proizvode u velikim količinama i u drugim organima, kao što su pluća, jetra i slezina. Dalje, oni izazivaju i pojačavaju progresiju nekoliko postinflamatornih kaskada i time izazivaju disfunkciju udaljenih organa. TNF- α i interleukin-1 β (IL-1 β) smatraju se primarnim citokinima u pokretanju i progresiji sistemskog upalnog odgovora u AP.^{78,79} Oni pojačavaju upalnu kaskadu aktiviranjem mitogen-aktivirane protein kinaze (MAP kinaze) i nuklearnog faktora-kB (NF-kB), koji izazivaju oslobađanje hemokina i drugih citokina i pozitivnom povratnom spregom, regulišu vlastitu produkciju.⁸⁰ Oslobođen TNF- α u parenhimu pankreasa je toksičan za acinusne ćelije i verovatno je odgovoran za smrt različitog broja ćelija. Dakle, ovo ukazuje na činjenicu da barem deo oštećenja i nekroze pankreasnog parenhima može biti uzrokovano

direktnim toksičnim dejstvom TNF- α na ćelije, a ne isključivo autodigestijom ili ranije predloženom ishemijskom teorijom.^{76,77} IL-1 β ima slične efekte kao TNF- α . On takođe podstiče oslobađanje drugih citokina, kao što je IL-2 od strane helper T-limfocita i ćelijskih adhezijskih molekula, koji prolongiraju inflamatorni odgovor.⁷⁵ Izgleda da je IL-1 β ključni medijator u ćelijskoj smrti udruženoj sa sterilnom inflamacijom, što je važan događaj u AP⁸¹.

Konačno, upalni odgovor u AP rezultat je uzajamnog dejstva pro-upalnih i anti-upalnih medijatora. IL-6 i IL-8 su markeri težine AP. IL-6 učestvuje u akutnom zapaljenskom odgovoru, dok IL-8 ima ulogu u hemotaksiji neutrofila, aktivaciji i degranulaciji.⁸² Međutim, porast nivoa IL-6 ne mora biti nužno patološki, zato što takođe indukuje ekspresiju supresornih signala citokina, kao kompenzatorni odgovor koji ograničava obim upale.⁸³ IL-10 i pankreatitisu-pridružen protein-1 (PAP-1), su glavni anti-upalni medijatori u AP. IL-10 smanjuje oštećenja pankreasa⁸⁴ i pokazuje anti-upalnu aktivnost, uglavnom putem inhibicije IL-1 β i TNF- α .⁸⁵ PAP-1 smanjuje zapaljensku reakciju blokiranjem aktivnosti NF- κ B i smanjenjem ekspresije inflamatornih citokina i adhezijskih molekula.^{86,87} Uprkos obimnim istraživanjima još uvek je očigledno da je prava uloga i klinički značaj ove grupe različitih biološki aktivnih toksičnih supstanci, predmet kontraverzi i daljih istraživanja.

Sistemske manifestacije akutnog pankreatitisa izazvane su ulaskom zapaljenskih medijatora u sistemska cirkulaciju, zbog čega nastaje sindrom sistemskog zapaljenskog odgovora (SIRS) koji može dovesti do sindroma multiple organske disfunkcije (MODS), što je najčešći uzrok smrti bolesnika s akutnim pankreatitisom.^{49,88,89}

II 4.4. Poremećaj mikrocirkulacije

U početnoj fazi nastanka akutnog pankreatitisa dolazi do poremećaja mikrocirkulacije u pankreasu, kao što je vazokonstrikcija, kapilarna staza, smanjena saturacija kiseonikom i progresivna ishemija, što dovodi do povećane vaskularne propustljivosti i razvoja edema. Oštećene acinusne ćelije oslobađaju kiseonikove radikale koji direktno aktiviraju neutrofile. Lokalno aktivirani neutrofile oslobađaju enzim fosfolipazu A2 koja katalizuje oslobađanje faktora aktivacije trombocita. Aktivirani trombociti dovode do dalje aktivacije neutrofila, a njihovom agregacijom i dejstvom na endotelne ćelije povećava se permeabilnost kapilarnog endotela, sa posledičnim stvaranjem edema.⁹⁰

U ranom stadijumu poremećaja mikrocirkulacije važnu ulogu ima promena odnosa vazoaktivnih medijatora endotelina i azot monoksida (NO). Endotelin izaziva vazokonstrikciju

i povećanje propustljivosti endotela, dok je NO fiziološki antagonist endotelina. U kasnijoj fazi poremećaja mikrocirkulacije deluju adhezijski molekuli sa pojačanjem leukocitne adhezije i ekstravazacije, čime nastaju uslovi za infiltraciju tkiva i oštećenje parenhima. Eksperimentalnom primenom monoklonskih ICAM-1 antitela, nakon indukcije nekrotičnog pankreatitisa, može se poboljšati mikrocirkulacija, smanjiti oštećenja organa i mortalitet. Smanjenje pankreasne perfuzije je mehanizam koji omogućava prelazak edematoznog oblika pankreatitisa u nekrozu pankreasa.³⁴ Elastaza pospešuje stvaranje superoksida iz polimorfonuklearnih Le i indukuje vaskularna oštećenja elastolitičkim delovanjem na vaskularni zid.⁹¹

II 4. 5. Poremećaji koagulacije

U toku AP inflamatorni medijatori mogu uticati na koagulaciju. Brza aktivacija koagulacije može dovesti do globalne ili delimične iscrpljenosti fizioloških antikoagulantnih sistema. Poremećaji koagulacije u AP kreću se u rasponu od lokalizovane intravaskularne tromboze do diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK).⁹² Koagulopatija sa diseminovanom intravaskularnom koagulacijom nije tako česta. Mnogo češće promene su u sistemu hemostaze koje karakteriše takozvani kompenzovani DIK. Lassen i Ohlsson su ukazali da težak pankreatitis karakteriše potrošna koagulopatija i fibrinoliza, zajedno sa lokalnim nedostatkom antiproteaza.^{93,94}

Mehanizmi inflamacije i koagulacije su međusobno povezani. Vezu između inflamacije i koagulacije obezbeđuju specifični ćelijski receptori, proteazom aktivirani receptori (PAR), na inflamatornim i endotelnim ćelijama. Preko ovih receptora aktivirane koagulantne proteaze mogu indukovati signale i tako modulirati inflamatorni odgovor.^{95,96,97}

Proinflamatorni citokini (npr. TNF α , IL - 1 β) deluju na aktivaciju neutrofila i monocita. Ovi citokini takođe aktiviraju endotelne ćelije preko regulisanja adhezionih molekula (npr. ICAM-1, VCAM-1, P i E - selektina) i hemokina. To ima za posledicu aktiviranje leukocita na mestu ozlede. Aktivirani monociti i endotelne ćelije oslobađaju tkivni faktor (TF), koji inicira kaskadu koagulacije. TF takođe može biti oslobođen u ćelijama oštećenog pankreasa. TF/VIIa kompleks aktivira faktor X u Xa (ili faktor XI u XIa), faktor Xa/faktor Va kompleks pretvara protrombin u trombin. Trombin ne samo što formira fibrinski ugrušak, već je takođe snažan aktivator proteazom aktiviranog receptora-1 (PAR-1). Aktivacija PAR-1 izaziva proinflamatorni odgovor, uključujući izlučivanje citokina i faktora rasta, i ushodnu regulaciju

adhezijskih molekula.⁹⁸ U akutnom pankreatitisu može biti poremećen jedan ili oba puta zgrušavanja krvi. Sve ove promene su usko povezane sa težinom AP.

Nađeno je da su vrednosti TF u plazmi bolesnika sa AP veće od onih u zdravih osoba, ali ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima TF između grupa bolesnika sa različitim težinom AP.⁹⁹ Vrednost TF u plazmi kod teškog alkoholnog AP sa nekrozom pankreasa je značajno viša nego u teškom alkoholnom AP bez nekroze, ili u teškom nealkoholnom AP sa nekrozom. Ovi rezultati pokazuju da povećanje TF u plazmi može biti povezano sa razvojem nekroze pankreasa u teškom alkoholnom AP.

Radenković i sar. su pokazali da je kod bolesnika sa AP, značajno produženo protrombinsko vreme (PT), dok nije bilo značajnog odstupanja vrednosti parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT). Iako ova merenja pokazuju rane hemostatske poremećaje u AP, njihov značaj u predviđanju ishoda je ograničen i inferioran u odnosu na druge parametre, kao što su D dimer ili antitrombin.¹⁰⁰

Studija Badhala i sar. pokazala je visoke vrednosti fibrinogena i D-dimera u akutnom pankreatitisu.⁹² Takvi rezultati su u suprotnosti sa utvrđenim dijagnostičkim kriterijumima za laboratorijske markere diseminovane intravaskularne koagulacije, koji ne uključuju visoke vrednosti fibrinogena.¹⁰¹ Akutni upalni odgovor u raznim akutnim stanjima uključujući akutni pankreatitis je povezan sa sličnim hematološkim poremećajima.¹⁰¹ Visoke vrednosti fibrinogena ukazuju na ozbiljan kompenzacijski mehanizam. Fibrinogen je reaktant akutne faze¹⁰² i njegova povećana sinteza takođe doprinosi težini zapaljenja. Povećana vrednost D-dimera sugeriše pojavu fibrinolize, koja je takođe prisutna kod ovih bolesnika.

AP takođe karakteriše poremećaj fibrinolize. Plazmin, enzim koji otapa fibrinski ugrušak, formira se od plazminogena u prisutnosti tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) ili urokinaze plazminogen aktivatora (uPA). Plazmin razgrađuje fibrin, što rezultuje proizvodnjom fibrin razgradnih produkata (npr. D-dimera).¹⁰³ Vrednosti DIK parametara (niska vrednost trombocita i antitrombina i visoke vrednosti D-dimera) i trombin-antitrombin kompleksa prilikom prijema povezane su sa lošom prognozom AP.¹⁰⁴ Četvorostruki porast D dimera pokazao se kao marker komplikovanih AP.¹⁰⁵ U slučajevima teških AP, bolesnici koji nisu preživeli imali su znatno više vrednosti D-dimera i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) od preživelih.¹⁰⁰ Visoka koncentracija D-dimera i PAI-1 kod bolesnika sa AP su indikatori hiperkoagulabilnog stanja i mikrovaskularnih koagulopatija što može dovesti do stvaranja mikrotromba i insuficijencije organa.

II 4. 5. 1. Trombociti

U toku evolucije akutnog pankreatitisa dokazana je aktivacija trombocita čiji se indeksi razlikuju između napada i remisije AP.¹⁰⁶ Dok je pojačan trombocitni odgovor tipičan za bolesnike sa blagim AP, smanjen broj trombocita (zbog povećane potrošnje) zabeležen je u slučajevima teškog AP. Niske plazmatske vrednosti trombocita u bolesnika sa AP su povezane sa lošim kliničkim ishodom.¹⁰⁴

Poslednjih nekoliko godina, PAF (faktor aktivacije trombocita) se smatra kritičnim medijatorom upale i sindroma sistemske upalne reakcije (SIRS) u akutnom pankreatitisu. PAF produkuju endotelne ćelije, trombociti, monociti, neutrofili, bazofili. Glavna funkcija PAF je u aktiviranju trombocita, stimulaciji njihove adhezencije i skupljanja, što rezultuje trombozom, regulaciji adhezionog faktora B2-integrina i promeni skeletnog proteina endotelnih ćelija, što dovodi do povećanja kapilarne propustljivosti i isticanja krvne plazme (viskoznost krvi se povećava, a protok krvi se smanjuje). Prema tome, PAF učestvuje u ishemijsko-reperfuzionom oštećenju, a stimuliše i produkciju drugih vazoaktivnih supstanci, citokina i medijatora upale. Poremećaj ravnoteže između PAF i vazoaktivnih supstanci indukuje efekat kaskade, koji će pogoršati ozlede tkiva i organa, što dovodi do SIRS, i može se dodatno razviti u sindrom multiple organske disfunkcije (MODS), a u nekim slučajevima završiti letalnim ishodom.^{107,108} PAF može dovesti do iznenadnog povećanja Ca^{2+} u jetrenim ćelijama, što je povezano sa oštećenjem i apoptozom ćelija jetre. Dakle, povećanje PAF igra važnu ulogu u početku i razvoju teškog oblika akutnog pankreatitisa.

II 4. 5. 2. Protein C

Značajne promene u vrednosti proteina C zabeležene su u eksperimentalnom i kliničkom AP.¹⁰⁹ Protein C (PC) je prirodni antikoagulans, vitamin K-zavisan glikoprotein koji se sintetiše u jetri. PC put daje "na licu mesta" i "na zahtev" antikoagulantni odgovor u slučaju stvaranja trombina. Protein C je neaktivni proenzim u plazmi koji se aktivira proteolitičkim dejstvom trombina koji se vezuje za trombomodulin.^{110,111} Aktivirani protein C smanjuje stvaranje trombina i tako limitira proinflamatorno delovanje trombina. Aktivirani protein C (aPC), zajedno sa svojim kofaktorom proteinom S (PS), degradira kofaktore koagulacije Va i VIIa, na površini negativno naelektrisanih fosfolipida (npr aktivirani trombociti). C protein takođe ima i specifično antiinflamatorno delovanje.

II 4. 5. 3. Antitrombin

Antitrombin (AT), plazmatski inhibitor serin proteaze (serpin) sintetise se u jetri, pokazuje aktivnost inhibiranja enzima u kaskadi koagulacije, naročito trombina i faktora Xa.¹¹² U bolesnika sa AP, niske vrednosti AT (<69%) na prijemu su povezane sa lošom prognozom.¹⁰⁴

II 4. 5. 4. Inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI)

Inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI) je prirodni antikoagulans, Kunitz-tip inhibitor serin proteaze, koji proizvode monociti, makrofagi, jetra, kao i endotelne celije.¹¹³ Nalazi se u tri različita područja: u cirkulaciji, u citoplazmi trombocita, i vezan za endotel.¹¹⁴ TFPI gradi kvarterni kompleks sa TF, faktorom VIIa i faktorom Xa, čime se sprečava dalja proizvodnja faktora Xa i faktora IXa od TF/VIIa kompleksa i blokira se stvaranje trombina od strane faktora Xa. Yasuda i sar. ispitivali su vrednosti TFPI u bolesnika s AP.¹¹⁵ Vrednosti TFPI u bolesnika sa AP bile su značajno više od onih u zdravih dobrovoljaca, a vrednosti u plazmi u bolesnika sa teškim AP, bile su veće od onih sa blagim AP. Visina TFPI izgleda da pozitivno korelira sa težinom, stepenom nekroze, kao i učestalošću organske disfunkcije. U eksperimentalnom modelu sepse TFPI je pokazao anti-inflamatorna svojstva.¹¹⁵

II 4. 5. 5. Trombin aktivirajući inhibitor fibrinolize (TAFI)

Trombin aktivirajući inhibitor fibrinolize (TAFI) je 58-kDa karboksipeptidaza koja se sintetise u jetri i cirkulise u plazmi kao zimogen. Aktivira se uglavnom trombin/trombomodulin kompleksom i pretvara u aktivni enzim (TAFIa).^{116,117} TAFIa deluje kao inhibitor tkivnog tipa aktivatora plazminogena zavisnog od fibrinolize.¹¹⁸ To smanjuje stvaranje plazmina cepanjem lizinskih ostataka sa površine fibrina. Može delovati kao most između koagulacije i fibrinolize.¹¹⁹ TAFIa, aktivirani oblik TAFI, deluje uklanjanjem C-terminalnog lizina i arginina iz ćelijskih receptora plazminogena i time inhibira ćelijske procese, kao što su migracije ćelija in vivo i angiogeneza in vitro. Nedavne studije pokazale su da, pored suzbijanja fibrinolize, TAFI može takođe biti uključen u upalne procese.¹²⁰ Njegova uloga kao prirodnog antiinflamatornog molekula trenutno se istražuje, identifikacijom njegove sposobnosti da deaktivira aktivirane faktore komplementa C3a i C5a kao i proinflamatorne medijatore, bradikinin i trombin-cepajući osteopontin.¹²¹ S obzirom na njegovu jedinstvenu biohemijsku aktivnost, može se pretpostaviti da TAFI ima značajan uticaj tokom AP. Mada

postoje brojne studije koje istražuju povezanost TAFI vrednosti i reaktanata akutne faze u bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom tipa 2, reumatoidnim artritisom, ulceroznim kolitisom i Crohnovom bolešću, malo je literaturnih podataka koji se odnose na ulogu TAFI u bolesnika s AP.

II 4. 6. Imuni odgovor

Osim dobro poznate uloge sistemskog proinflatornog odgovora, novija klinička razmatranja, predlažu da oslabljen imuni odgovor ima uticaja na evoluciju teškog akutnog pankreatitisa. Zavisno od prisustva i težine ranih organskih oštećenja "imunoparaliza", odražava neposredan i kontinuiran pad ekspresije humanog leukocitnog antigena (HLA)-DR na cirkulišućim monocitima, koji je otkriven kod bolesnika koji su razvili septičke komplikacije ili umrli u daljem toku.^{122,123,124} Ovi rezultati su od posebnog interesa, jer ukazuju na potencijalni ćelijski mehanizam kao vezu između ranog teškog organskog oštećenja i naknadne pankreasne infekcije, uzrok-posledica odnos sasvim nasuprot našim dosadašnjim shvatanjima. To bi u stvari bitno promenilo dosadašnji patogenetski koncept inficirane nekroze i ponudilo novi potencijalni terapijski pristup, koji bi smanjio incidencu inficirane nekroze pankreasa ili čak smrtnost, značajnije nego široko korišćenom profilaktičkom primenom antibiotika.¹²⁵

II 5. Morfološke karakteristike AP

U odnosu na morfološke promene razlikuju se dva oblika akutnog pankreatitisa: intersticijalni edematozni i nekrotični pankreatitis.

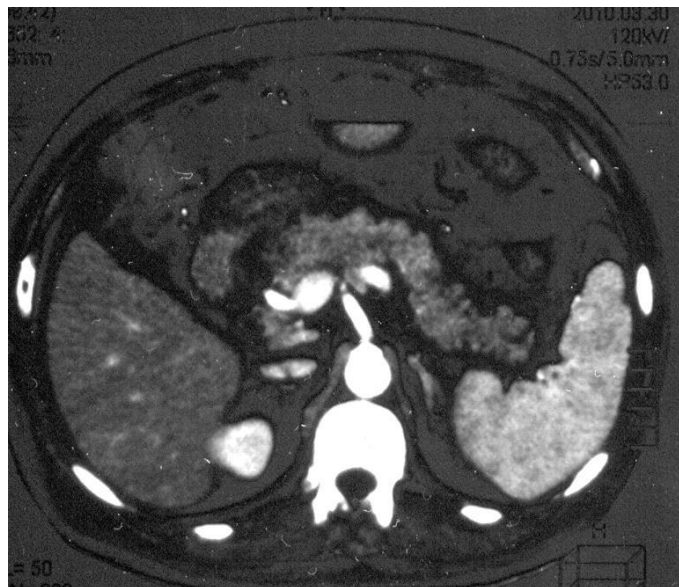
Intersticijalni edematozni pankreatitis

Kod većine pacijenata sa akutnim pankreatitisom nalazi se difuzno ili lokalizovano uvećanje pankreasa zbog zapaljenskog edema. Na MSCT-u parenhim pankreasa pokazuje relativno homogeno povećanje, a peripankreatično masno tkivo obično pokazuje zamućenje. Nekad se može naći peripankreatična tečnost.¹²⁶ Patoanatomski postoji intersticijalni edem sa zapaljenskim ćelijama u parenhimu. Na površini edematoznog pankreasa mogu se naći manja polja mikronekroze. Postoji odsustvo ili minimalni poremećaj funkcije organa, odsustvo komplikacija i potpuni oporavak bolesnika obično do kraja prve nedelje.

Nekrotični pankreatitis

Oko 5-10% pacijenata razvija nekrozu pankreasnog parenhima, peripankreatičnog tkiva ili oba. Poremećaj perfuzije pankreasa i znaci peripankreasne nekroze razvijaju se tokom nekoliko dana,^{127,128,129,130} zbog čega rani MSCT može potceniti opseg nekroze. Histopatološka ispitivanja su pokazala nekrotični vaskulitis sa okluzijama i trombozama malih arterija i vena, područja krvarenja i devitalizovanog pankreasnog parenhima.^{131,132} Slične promene su prisutne u različitom stepenu u ekstrapankreasnom retroperitonealnom masnom tkivu. Nekroza nastaje rano, unutar prvih 24-48 sati, i uz nekoliko izuzetaka ostaje prisutna tokom epizode akutnog pankreatitisa.^{132,133} Postoji značajan poremećaj funkcije organa. Zabeležena je visoka stopa smrtnosti.

U daljem toku nekroza može ostati čvrsta ili postati tečna. Može ostati sterilna ili dolazi do infekcije. Može perzistirati ili nestaje tokom vremena.²



Slika 2. Difuzna nekroza pankreasa

II 6. Klinički simptomi i znaci

Akutni pankreatitis se klinički manifestuje nespecifičnim simptomima i znacima koji mogu da odlože pravovremeno postavljanje dijagnoze. Najčešći simptom je bol u trbuhu koji nastaje iznenada i širi se u vidu pojasa u leđa ili levo rame i levu plećku. Bol dostiže maksimalni intenzitet unutar 10-30 minuta i može trajati od nekoliko sati do nekoliko dana. Intenzitet i lokalizacija bola kod AP povezani su sa proširenošću patološkog procesa. Mehanizam ovog bola objašnjava se iritacijom plexusa celijakusa zbog kompresije edematoznog i uvećanog pankreasa te uticaja proteolitičkih enzima na nervne strukture. Bol je često praćen mučninom i povraćanjem koji mogu biti reakcija na bol ili posledica reaktivne dilatacije želuca usled retroperitonealnog širenja upale. Bolest je često praćena abdominalnom distenzijom, paralitičkim ileusom i pleuralnim izlivom levo. Često se javlja smanjena peristaltika sve do paralitičkog ileusa. Nijedan od ovih čestih simptoma ne korelira sa težinom kliničke slike.¹³⁴ Pankreatitis bez bolova, iako je redak, definisan je kao dobro prepoznat entitet. On se obično nalazi kod bolesnika na dijalizi, postoperativnim stanjima, posebno kod transplantacije bubrega, zatim kod Legionarske bolesti, a pojedini se slučajevi mogu prezentovati kao subkutana masna nekroza (panikulitis).^{135,136}

Povišena telesna temperatura je važan simptom u AP. U većine bolesnika povišena temperatura javlja se na početku bolesti i može da bude do 39°C i da traje nekoliko dana. Vreme pojave povišene temperature je vrlo važno u utvrđivanju njenog uzroka i značenja. Ako se pojavi tokom prve nedelje AP, nastaje zbog akutne upale i posredovana je upalnim citokinima. Ako se pojavi u drugoj ili trećoj nedelji AP, onda obično nastaje zbog infekcije nekroze i mnogo je značajnija od one u prvoj nedelji. Infekcija nekroze nosi visoki mortalitet i zahteva hiruršku intervenciju.¹³⁷

Kliničku sliku AP prema revidiranoj klasifikaciji karakterišu rana i kasna faza.

Rana faza obično traje do kraja prve nedelje, ali se može produžiti na drugu nedelju. Tokom rane faze, sistemski poremećaji proizlaze iz odgovora domaćina na lokalnu ozledu pankreasa i klinički se ova reakcija manifestuje kao sistemski upalni odgovor (SIRS).^{138,139,140} SIRS definiše prisustvo dva ili više kriterijuma kao što su:

- srčana frekvenca >90 / min
- telesna temperatura <36°C ili >38°C

- broj leukocita <4000 ili $>12000/\text{mm}^3$
- respiracije $>20/\text{min}$ ili $\text{PCO}_2 <32 \text{ mm Hg}$ ¹⁴¹

U slučaju perzistiranja SIRS-a, povećan je rizik od razvoja insuficijencije organa.^{107,142} Odrednica ozbiljnosti akutnog pankreatitisa u ranoj fazi je prvenstveno prisutnost i trajanje insuficijencije organa, koje može biti "prolazno" ako se funkcija organa popravi u roku od 48 sati ili "perzistentno" ako traje $>48 \text{ h}$.^{107,139,143} Ako oštećenje zahvata više od jednog organa, označava se kao MODS.

U cilju definisanja MODS-a treba proceniti funkciju respiratornog sistema, kardiovaskularnog sistema i bubrega. Organska disfunkcija se definiše kao rezultat 2 ili više bodova za jedan od ova tri organska sistema, pomoću modifikovanog Maršalovog bodovnog sistema.¹⁴⁴ Ovaj bodovni sistem karakteriše jednostavnost, objektivnost i mogućnost razlikovanja težine bolesti.⁵ Maršalov sistem je u prednosti nad SOFA skorom koji se odnosi na bolesnike u jedinicama intenzivne nege i koji uzima u obzir potrebu za asistiranom ventilacijom.¹⁴⁵ Obe metode imaju mogućnost ponavljanja i praćenja, kao i procenu težine bolesti, mada to nije predmet aktuelne klasifikacije, koja uzima u obzir kliničku procenu težine.

Kasnu fazu AP karakteriše postojanje sistemskih znakova upale ili prisustvo lokalnih komplikacija, pa se kasna faza javlja samo kod bolesnika sa umerenim ili teškim akutnim pankreatitisom. Ascites, ileus i povećana kapilarna propustljivost koji dovode do akumulacije tečnosti u intersticijumu, imaju za posledicu smanjenje intravaskularnog volumena. Renalna disfunkcija je ozbiljna komplikacija, koja je posledica smanjene količine tečnosti, septičkih komplikacija ili oba ova faktora.⁴⁵ Učestalost pojave plućnih komplikacija u teškom akutnom pankreatitisu kreće se od 15-55% i one mogu varirati od blage hipoksemije, bez kliničkih i radioloških znakova do teškog akutnog respiratornog distres sindroma.^{146,147} Plućne komplikacije nastaju kao posledica septičkog šoka. Oštećenje jetre je obično blago u akutnom pankreatitisu, ali doprinosi sistemskom zapaljenskom odgovoru (SIRS).¹⁴⁸

Fizičkim pregledom bolesnika sa AP nalazi se bolna osetljivost trbuha, odsustvo mišićne odbrane pri palpaciji, meteorizam, slaba ili nečujna peristaltika. Telesna temperatura može biti umereno povišena. Srčana frekvenca je ubrzana, krvni pritisak u početku bolesti može biti povišen, a kasnije smanjen zbog hipovolemije. Pregledom se može naći postojanje pleuralnog izliva, češće levo. Može se javiti žutica kao posledica obstrukcije žučnog kanala kalkulom ili ona može biti posledica pritiska edematozne glave pankreasa na hloedohus. U teškim

oblicima akutnog pankreatitisa može doći do poremećaja stanja svesti u smislu dezorijentacije, halucinacija, pa i kome, što je posledica izražene hipotenzije, hipoksije i elektrolitnog poremećaja, a u najtežim slučajevima i toksičnog delovanja pankreasnih enzima na centralni nervni sistem. Dehidratacija i elektrolitni poremećaji nastaju kao posledica ekstrapazacije tečnosti, nakupljanja tečnosti u atoničnim crevima, povraćanja, krvarenja i hipovolemije, tako da se u teškim formama AP razvija hipovolemijski šok, toksemija, dispnea i cijanoza. Kao posledica ekstrapazacije mogu se naći ekhimoze u slabinskom predelu (Grey-Turnerov znak), oko pupka (Cullenov znak) i na donjim ekstremitetima (Devisov znak).

U retkim slučajevima mogu se naći potkožne masne nekroze, najčešće na nogama, ali mogu da se jave i na drugim mestima u vidu bolnih crvenih čvorića, koji se povlače nakon kliničkog oporavka.³⁴

II 7. Komplikacije akutnog pankreatitisa

U toku evolucije akutnog pankreatitisa moguć je razvoj kako lokalnih tako i sistemskih komplikacija koje mogu uticati na dalji tok bolesti i prognozu.

II 7. 1. Lokalne komplikacije

Lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa su: akutna peripankreatična tečna kolekcija, pankreasna pseudocista, akutna nekrotična kolekcija i inkapsulirana nekroza.² Na lokalne komplikacije treba posumnjati u slučaju upornog bola ili kada se bol ponavlja, sekundarnog porasta aktivnosti pankreasnih enzima, povećanja organske disfunkcije, i/ili pojave kliničkih znakova sepse, kao što je groznica i leukocitoza. Lokalne komplikacije se mogu dijagnostikovati imaging metodama kao što je MSCT abdomena. Verifikuje se lokalizacija promene (pankreas, peripankreatični prostor, drugo), priroda sadržaja (tečnost, solidna promena, gas) i debljina i eventualno postojanje zida (tanak, debeo). Šemu i obim poremećaja parenhimske perfuzije, ako je prisutan, treba takođe opisati.¹⁴⁹ Morfološki opis lokalnih komplikacija neophodan je za tačnu dijagnozu. Lokalne komplikacije same po sebi, ne definišu ozbiljnost akutnog pankreatitisa.^{150,151}

II 7.1.1. Akutna peripankreatična tečna kolekcija

U toku AP može doći do ekstravazacije tečnosti iz pankreasa u peripankreasni prostor, u prednji pararenalni prostor i druge prostore.¹⁵² Kolekcije tečnosti obično se razvijaju u ranoj fazi pankreatitisa.¹⁵³ Na MSCT-u, nemaju dobro definisan zid, homogene su, ograničene su fascijalnim površinama u retroperitoneumu, mogu biti pojedinačne ili multiple. Većina ovih kolekcija ostaju sterilne i obično spontano nestaju bez intervencije.^{130,153} Ukoliko tečna kolekcija perzistira nakon 4 nedelje, verovatno će se razviti u pankreasnu pseudocistu. Tečne kolekcije koje ostaju asimptomatske ili nestaju ne zahtevaju lečenje i same po sebi ne predstavljaju težak akutni pankreatitis.

II 7.1.2. Pankreasna pseudocista

Pankreasne pseudociste su lokalizovane tečne kolekcije, bogate amilazama, ograđene fibrinskim zidom. Mogu biti lokalizovane unutar pankreasa ili u njegovoj neposrednoj blizini u manjem omentumu, mada postoji i mogućnost širenja pseudociste u vrat, medijastinum, karlicu i skrotum.¹⁵⁴ Pseudociste su prouzrokovane rascepom pankreasnog kanala i isticanjem pankreasnog soka, bez nekroze pankreasnog parenhima. Na osnovu revidirane klasifikacije, pseudocista ne nastaje od akutne nekroze pankreasa, i kad je vidljiv čvrst nekrotični materijal unutar uglavnom tečnošću ispunjene šupljine, pojam pseudocista se ne sme koristiti. Iako se MSCT najčešće koristi za dijagnostikovanje pseudocista, MR ili ultrazvuk mogu biti potrebni kako bi potvrdili odsutnost čvrstih komponenti u kolekciji. Pseudocista takođe može nastati u okruženju akutnog nekrotičnog pankreatitisa, kao rezultat "sindroma odvojenog kanala", pri čemu je nekroza lokalizovana u predelu vrata ili tela pankreasa, a pseudocista nastaje u predelu i dalje funkcionalnog distalnog dela pankreasa.¹⁵⁵

Pseudocista može biti vidljiva nekoliko nedelja nakon operativne nekrozektomije zbog lokalizovanog curenja nepovezanog kanala u napravljenu šupljinu. Nekroze nema jer je sadržaj uklonjen.²

Klinička prezentacija pankreasne pseudociste može varirati od asimptomatske do teške kliničke slike uzrokovane komplikacijama. Akutne komplikacije uključuju krvarenje (obično iz pseudoaneurizme arterije lienalis), infekcije i rupturu. Hronične komplikacije uključuju želudačnu opstrukciju, bilijarnu opstrukciju i trombozu slezinske ili portne vene sa razvojem varikoziteta želudačnih vena.¹⁵⁶

Endoskopska drenaža putem endoskopskog ultrazvuka (EUS) pseudociste postaje poželjan terapijski pristup, jer je manje invazivan od operacije i ima visok dugoročni uspeh. U malim serijama, EUS pristup je rezultirao stopom uspeha kod više od 90% bolesnika sa hroničnom pseudocistom.¹⁵⁷ Pojava recidiva nakon endoskopske drenaže je niska i iznosi 4%, a stopa komplikacija je manja od 16%.¹⁵⁸ EUS takođe omogućava vođenje drenaže inficirane pseudociste korišćenjem nazo-cističnih drenova.¹⁵⁹ Hitna hirurška intervencija obično je opravdana u slučaju ozbiljnih komplikacija pri čemu je tretman izbora resekcija pseudociste sa splenektomijom i distalnom pankreatektomijom.



Slika 3. Pseudocista pankreasa kao posledica alkoholnog AP

II 7.1.3. Akutna nekrotična kolekcija

Akutna nekrotična kolekcija proizlazi iz nekrotičnog pankreatitisa (nekroze pankreasnog parenhima i/ili peripankreatičnog tkiva) i sadrži nekrotično tkivo. Tokom prve 4 nedelje, kolekcija koja sadrži različitu količinu tečnosti i nekrotičnog tkiva naziva se akutna nekrotična kolekcija.² Na MSCT, akutne nekrotične kolekcije mogu biti multiple ili lokularne. MR i EUS imaju veće mogućnosti razlikovanja čvrstih nekrotičnih komponenti unutar tih kolekcija, što je značajno za izbor odgovarajuće metode lečenja. Sterilna pankreasna nekroza, samo u retkim slučajevima zahteva hitnu hiruršku intervenciju tokom prvih nekoliko nedelja bolesti.^{160,161}

II 7.1.4. Inkapsulirana nekroza

Nekrotični materijal se menja od uglavnom čvrstog, preko mešavine čvrstog materijala i viskozne tečnosti, do uglavnom viskoznog tečnog sadržaja sa nekoliko solidnih komponenti. Tokom te evolucije, koja može trajati nedeljama ili čak mesecima, postoji tendencija ograničavanja nekrotičnog materijala granulacionim tkivom, slično kao kod pseudociste. Ove kolekcije su zrele, inkapsulirane kolekcije pankreasne i/ili peripankreasne nekroze sa dobro definisanim zidom. One mogu biti multiple i mogu se naći na mestima udaljenim od pankreasa.² Prisustvo ograničenih područja nekroze samo po sebi ne predstavlja indikaciju za bilo kakvo lečenje, sem u slučaju pojave komplikacija.

II 7.1.5. Inficirana nekroza

Nema apsolutne korelacije između opsega nekroze i rizika od infekcije i trajanja simptoma.^{162,163,164,165} Na inficiranu nekrozu treba posumnjati kada se na MSCT-u nađe prisustvo gasa ekstraluminalno u pankreasu ili peripankreatičnom tkivu. Dijagnoza se može postaviti ciljanom perkutanom aspiracijom kada se dobije pozitivna kultura bakterija ili gljivica.¹⁶⁶ U inficiranoj nekrozi može postojati različita količina gnoja. Atlanta klasifikacija predlagala je termin pankreasni absces, za definisanje lokalizovane purulentne kolekcije, bez signifikantnog nekrotičnog materijala. Ovaj termin se ne koristi u sadašnjoj klasifikaciji. Razvoj sekundarne infekcije pankreasne nekroze, povezan je sa značajnim povećanjem smrtnosti u AP.¹⁶⁷

Dijagnoza infekcije akutne nekrotične kolekcije ili inkapsulirane nekroze, može se postaviti na osnovu pogoršanja kliničke slike pacijenta ili na osnovu prisustva gasa unutar kolekcije viđene na MSCT-u abdomena. Slobodan gas u područjima nekroze može ili ne mora formirati hidrogasni nivo, zavisno od količine prisutne tečnosti u tom stadijumu bolesti.¹⁶⁸ Dijagnoza inficirane pankreasne nekroze se potvrđuje kulturom materijala dobijenog aspiracijom iz nekrotičnog područja. Aspiracija iglom nekrotičnog područja je bezbedna metoda, koja ima visoku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje infekcije.^{166,169}

U slučaju dokazane infekcije nekroze, osim antibioterapije, potrebno je uklanjanje inficiranog tkiva serijskim laparotomijama pre definitivnog zatvaranja abdomena ili jednom laparotomijom praćenom zatvorenom drenažom u cilju uklanjanja preostalog nekrotičnog tkiva. Hiruršku intervenciju treba odložiti koliko god je moguće, čak i u slučaju potvrde infekcije, ako klinička situacija dopušta. Odlaganje hirurške intervencije omogućava

demarkaciju nekrotičnog materijala i njegovo pretvaranje u tečan sadržaj, što bi omogućilo uspešan radiološki i endoskopski tretman, ili manje invazivne hirurške metode.¹⁷⁰⁻¹⁷⁵ Kako bi se posledice serijskih laparotomija svele na minimum kod kritičnih bolesnika i kako bi se sprečilo povećanje mortaliteta, primenjuje se nekoliko minimalno invazivnih tehnika. Ove procedure za debridman inficirane nekroze uključuju CT-vođenu i ultrazvučno-vođenu perkutanu drenažu, transgastričnu ili transdudodenalnu endoskopsku drenažu, ili minimalno invazivnu laparoskopiju sa retroperitonealnim pristupom.^{169,170,172-175}

Ostale lokalne komplikacije AP uključuju lienalne i portalne venske tromboze, infarkte slezine i nekrozu kolona. Teže komplikacije su krvarenje iz pseudoaneurizmi i intestinalna perforacija. Jedna od najtežih komplikacija je razvoj intra-abdominalnog kompresivnog sindroma, sa povećanjem intraabdominalnog pritiska i abdominalnom distenzijom. Pankreasna i retroperitonealna inflamacija povezana sa agresivnom preraspodelom tečnosti, povećava intra-abdominalni pritisak i smanjuje perfuziju abdominalnih organa dovodeći do poremećaja njihove funkcije. Ovakvo stanje zahteva hitnu laparatomiju i dekompresiju.

II 7. 2. Sistemske komplikacije

Sistemske komplikacije odnose se na pogoršanje već postojećih komorbiditeta, kao što je koronarna arterijska bolest ili hronična bolest pluća.

Smrtni ishod u akutnom pankreatitisu može nastati rano, u toku prve dve nedelje bolesti ili kasnije, pri čemu se uzroci smrtnog ishoda razlikuju. Rana smrtnost je u vezi sa sistemskim zapaljenskim odgovorom. Kasniji smrtni ishod nastaje kao posledica sepse zbog inficirane pankreasne nekroze i zbog višeorganskog oštećenja.^{167,176,177}

II 8. Dijagnoza

Osnovni kriterijumi u dijagnostici akutne upale gušterače godinama su bili bol u truhu i porast amilaza u serumu. Danas, pojava novih biohemijskih pretraga kao i vizualizacionih metoda predstavljaju izazov u dijagnostici, iako su još uvek i klinička slika bolesti i određivanje amilaze u serumu značajni pokazatelji u prepoznavanju bolesnika s AP.

Na osnovu revidirane klasifikacije iz Atlante, dijagnoza AP se postavlja na osnovu tri kriterijuma:

(1) bol u trbuhu (akutni napad upornog, jakog bola, lokalizovanog u epigastrijumu, koji se često širi u leđa);

(2) povećanje aktivnosti serumske lipaze (ili amilaze) najmanje tri puta u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti;

(3) karakterističan nalaz akutnog pankreatitisa kompjuterizovane tomografije (MSCT) i ređe magnetne rezonance (MR) ili transabdominalne ultrasonografije.^{5,152,178,179,180}

II 8. 1. Biohemijske analize

Određivanje pankreasnih enzima u serumu predstavlja „zlatni standard“ za dijagnozu AP. Uglavnom se u svakodnevnoj praksi najviše koriste amilaza u serumu i u urinu i lipaza.^{181,182}

a) Aktivnost amilaze u serumu i urinu

Koncentracija serumskih amilaza trostruko veća od normalnih vrednosti značajna je za postavljanje dijagnoze AP.¹⁸³ Koncentracija serumskih amilaza raste u toku prvih 12 sati od pojave simptoma i vraća se u normalne vrednosti tokom 3-5 dana. Vrednosti serumskih amilaza mogu biti normalne kod teških formi AP, kao posledica rapidne destrukcije acinusnih ćelija pankreasa, kao i u akutnoj egzacerbaciji hroničnog alkoholnog pankreatitisa zbog insuficijentne sekrecije egzokrinog pankreasa.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ Kod akutnog pankreatitisa i hipertrigliceridemije, mogu se dobiti lažno niske vrednosti serumskih amilaza.¹⁸⁴

Nivo serumskih amilaza može biti povećan u odsustvu AP, kada govorimo o makroamilazemiji koju karakteriše formiranje velikih kompleksa molekula amilaza i abnormalnih imuno globulina. Makroamilazemija može biti prisutna kod: smanjene glomerularne filtracije, bolesti pljuvačnih žlezda, vanpankreasnih zapaljenskih abdominalnih bolesti (akutni apendicitis, holecistitis), intestinalne perforacije ili ishemije, peptičkog ulkusa, ginekoloških oboljenja i kod nekih tumora koji luče amilaze.¹⁸⁴ Urinska amilaza je značajno visoka, nakon što se serumska amilaza normalizuje u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Osetljivost za urinsku amilazu kao dijagnostičkog parametra je 62%, a specifičnost 97%.¹⁸⁷

b) Aktivnost lipaze u serumu

Koncentracija serumske lipaze pokazuje veću senzitivnost i specifičnost u odnosu na amilaze, tako da predstavlja precizniji test za dijagnozu AP i ako postoji mogućnost, lipaza treba da bude početni enzimski test za dijagnozu AP. Vrednost lipaze dvostruko veća od normalne vrednosti omogućuje dobru specifičnost, bez ugrožavanja senzitivnosti.¹⁸⁸ Serumska lipaza raste 4-8 sati od početka simptoma bolesti i normalizuje se u roku od 7-14 dana. Koncentracija serumske lipaze ostaje povišena u toku dužeg vremenskog perioda u odnosu na amilaze, tako da je korisna kod bolesnika kod kojih su se simptomi bolesti javili ranije.¹⁸⁹ Lipaza se osim u pankreasu nalazi još u želudačnoj i crevnoj sluzokoži i masnom tkivu, tako da vrednosti lipaze nisu povišene u svim stanjima kod kojih je povišena vrednost amilaza. Hipertrigliceridemija ne utiče na ove vrednosti, ali lekovi, kao furosemid mogu povećati serumsku aktivnost lipaze. Povišene vrednosti lipaze mogu se naći u uznapredovaloj bubrežnoj insuficijenciji i perforaciji creva, apendicitisu i diabetesu.³⁴

c) Određivanje tripsinogena u serumu i urinu

Tripsinogen 2 je proenzim koji se povećava u AP i može se detektovati u urinu. U akutnom pankreatitisu vrednosti tripsinogena-2 u serumu i urinu, rastu u roku od nekoliko sati i održavaju se tokom tri dana.¹⁹⁰ U ERCP-indukovanom pankreatitisu, koncentracija tripsinogena-2 u serumu raste u toku prvog sata.¹⁹¹ Ovaj test nije u široj upotrebi.

Vrednosti drugih pankreasnih enzima mogu se meriti u serumu i/ili urinu i mogu biti korisni kao pomoćna dijagnostička sredstva. Tu spadaju elastaza 1, pankreasna izoamilaza, fosfolipaza A2, ribonukleaza, tumor nekrotizirajući faktor, pankreasu pridruženi protein (protein akutne faze), pankreas specifični protein i drugi.¹⁸⁴ Ipak, ovi testovi nisu dostupni za rutinsku upotrebu.

d) Enzimi hepatocelularne nekroze i holestaze

Vrednosti transferaza, alkalne fosfataze i bilirubina u serumu, obično su povećane u pankreatitisu bilijarne etiologije.

e) Elektroliti

U toku evolucije akutnog pankreatitisa vrednosti kalcijuma mogu biti snižene zbog gubitka serumskih albumina ili prisustva opsežnih masnih nekroza. U pankreatitisu, koji

nastaje zbog hipertrigliceridemije, kalcijum se vezuje za veće količine serumskih masnih kiselina, zbog čega je njegova koncentracija u serumu smanjena. Na osnovu Ranson kriterijuma niske vrednosti kalcijuma u serumu imaju prognostički značaj.

II 8. 2. Krvna slika

a) Sedimentacija

Brzina sedimentacije Er po nekim autorima može pomoći u predviđanju težine AP. Ovaj parametar je inferiorniji u odnosu na CRP, ali oba parametra zajedno prema studiji Pongprasobchaia i saradnika omogućavaju tačno predviđanje težine AP.¹⁹²

b) Leukociti

U akutnom pankreatitisu broj leukocita obično je povišen, što je posledica gubitka tečnosti iz intravaskularnog prostora i hemokoncentracije, kao i nekroze. Kasnije ovaj porast može ukazati na inficiranu nekrozu ili razvoj apscesa.

c) Eritrociti

Broj eritrocita i vrednost hematokrita mogu biti povećane kao posledica hemokoncentracije. Neki autori su našli da je povećanje vrednosti hematokrita na prijemu (preko 44%) značajan pokazatelj težine akutnog pankreatitisa, dok drugi nisu našli značajnu vezu između vrednosti hematokrita na prijemu i težine akutnog pankreatitisa.^{193,194} Iznenadni pad hematokrita u daljem toku bolesti može ukazati na krvarenje u nekrotičnom području ili unutar pseudociste.

d) Trombociti

U AP dokazana je aktivacija trombocita, a njihovi indeksi (srednji volumen trombocita, odnos i širina distribucije trombocita) se razlikuju između napada i remisije AP.

II 8. 3. Markeri težine akutnog pankreatitisa

a) C reaktivni protein (CRP) je nespecifičan marker zapaljenskih bolesti koji pripada grupi proteina akutne faze. Prvi put je opisan 1930. godine. Njegova produkcija i izlučivanje

stimulirani su interleukinima 6 i 1- β i TNF- α .¹⁹⁵ Ovaj protein se najčešće određuje u dijagnostičke svrhe i dostupan je u gotovo svim laboratorijama. Kako je CRP kasni marker predikcije ishoda bolesti, njegova vrednost se povećava tek 24-48 sati nakon pojave bolesti. S obzirom na to, preporučuje se određivanje ranih prediktivnih medijatora kao što su citokini (IL-6 i IL-8) koji se povećavaju unutar 24 sata od pojave bolesti. Maksimalne vrednosti u serumu CRP dostiže 72-96 sati posle pojave simptoma. Na tom nivou ostaje tokom sledećih dana.^{133,196} Njegove vrednosti su znatno više kod bolesnika sa nekrozom.^{133,197} Osetljivost i specifičnost CRP-a zavise od njegove koncentracije. Kod koncentracije od 100 mg/L njegova je osetljivost 94,1%, a specifičnost 64,7 %, dok je kod koncentracije od 150 mg/L njegova osetljivost 70,6%, a specifičnost 76,5%.^{198,199,200,201} Zbog velike prognostičke vrednosti i dostupnosti ovog parametra u kliničkoj praksi, on se smatra značajnim pojedinačnim pokazateljem pankreasne nekroze.

b) Procalcitonin (PCT) je biološki neaktivni propeptid kalcitonina. Predstavlja nespecifičan marker bakterijske ili gljivične infekcije i sepse. PCT je jedan od biohemijskih markera koji korelira sa imunološkim odgovorom domaćina na infekciju.²⁰² Nekoliko studija je ukazalo na značaj procalcitonina u razlikovanju blagog i teškog akutnog pankreatitisa tokom prva 24 sata od početka bolesti, sa senzitivnošću od 89% i specifičnošću od 82%, mada sa značajnim razlikama između pojedinih studija.^{202,203,204} Nedavna multicentrična istraživanja su potvrdila značaj PCT u ranoj i pouzdanoj proceni pankreasne infekcije i ukupne prognoze akutnog pankreatitisa.²⁰⁵ Multicentrična studija Raua i saradnika pokazuje da PCT nije parametar za detekciju "teških" slučajeva. PCT po ovoj studiji ne dopušta predviđanje infekcije pankreasa. Međutim, PCT je pouzdan parametar za procenu klinički relevantne inficirane nekroze, tokom koje će se razviti MODS i koja može zahtevati operativnu intervenciju. Osim toga, PCT je izvrstan parametar za procenu sveukupne prognoze tokom trajanja teškog akutnog pankreatitisa. Za razliku od ostalih predloženih laboratorijskih parametara, PCT nije ograničen na određen vremenski period nakon pojave simptoma.

c) Citokini su medijatori zapaljenske reakcije oslobođeni iz aktiviranih leukocita i drugih ćelija. Citokini indukuju u jetri sintezu proteina akutne faze i medijatora koji uzrokuju komplikacije na udaljenim organima. Kako njihova koncentracija u krvi raste ranije u odnosu na proteine akutne faze, nekoliko kliničkih studija je ukazalo na njihovu ulogu u ranom

predviđanju teškog akutnog pankreatitisa. To se naročito odnosi na pro-inflamatorne interleukine 6 i 8 i anti-inflamatorni interleukin 10.^{196,206,207,208}

- **Interleukin 6** pokazuje značajno povećanje u teškom akutnom pankreatitisu, u poređenju sa blagim oblikom bolesti. Njegova koncentracija se povećava 18 do 48 sati od početka bolesti. To je faktor koji pokreće proizvodnju proteina akutne faze u jetri (CRP) i povećanje sinteze IL-2 i njegovog receptora na površini T-limfocita. Za razliku od drugih citokina, IL-6 se lako može detektovati u cirkulaciji, a pokazuje tipičnu endokrinu aktivnost.^{209,210} Prema studiji Jianga i sar. IL-6 je nakon 24 sata pokazao veću osetljivost (100%), specifičnost (89,9%), i PPV (91%) nego CRP i TNF- α , što pokazuje njegov značaj u proceni težine bolesti unutar prvih 24 sata.²¹¹
- **Interleukin 8** je još jedan važan citokin. Ovaj hemokin proizvode brojne ćelije koje poseduju TNF α i IL-1 receptore. Acinusne ćelije pankreasa su verovatno glavni izvor IL-8 i ostalih hemokina.²¹² Berney i sar. su otkrili da koncentracija IL-8 u serumu korelira sa težinom bolesti, posebno u slučaju sistemske inflamacije.²¹³ Njegove najveće koncentracije nađene su između 12 i 24 sata od početka bolesti,²¹⁴ tako da IL-8 može biti vrlo koristan za procenu težine AP u ranoj fazi.
- **Interleukin 15** je citokin koji ima mnoga biološka svojstva IL-2. Vrednosti ovog citokina su visoke u bolesnika sa MODS-om, infekcijom i kod bolesnika koji su umrli tokom AP. IL-15 je korisniji od CRP-a, IL-6 ili IL-8 u predviđanju težine AP.²¹⁵
- **Interleukin 18** je monokin prisutan u znatno višim koncentracijama u ranim fazama nekroze pankreasa tokom AP. U blažem obliku AP prisutan je u mnogo manjim koncentracijama.²¹⁶ IL-18 može aktivirati helper Th1 i B-limfocite i podstaći odbranu od infekcije. Sa druge strane, utiče na oslobađanje TNF α , hemokina i INF γ . Predloženo je da IL-18 deluje kao značajna karika u neadekvatnom imunološkom odgovoru u nekrotičnom AP.
- **TNF α** je iz familije monokina, biološki marker koji može biti koristan u proceni težine AP. U toku AP stvara se u jetri, plućima i slezini. TNF α i IL-1 su najvažniji upalni medijatori u AP.²¹⁰ TNF α je ključni regulator proupalnih citokina i leukocitnih adhezijskih molekula. To bi moglo biti korisno u proceni težine bolesti i individualne predispozicije za razvoj organskih komplikacija i septičkog šoka.

TNF α , međutim, naglo nestaje iz cirkulacije, tako da njegova osetljivost i PPV zavisi od trenutka pojave prvih simptoma.²¹⁷

d) Trombomodulin je integralni membranski protein izražen na površini endotelnih ćelija i služi kao kofaktor za trombin. On redukuje koagulaciju krvi, konverzijom trombina u antikoagulantni enzim, iz prokoagulantnog enzima. Trombomodulin je takođe izražen na humanim mezotelnim ćelijama, monocitima i dendritičkim ćelijama. Povećane vrednosti rastvorljivog trombomodulina (STM) mogu se detektovati u serumu bolesnika sa rizikom za razvoj pankreasne nekroze.²¹⁸

e) Polimorfonuklearne elastaze se oslobađaju iz polimorfonukleara i predstavljaju osetljiv marker zapaljenskih bolesti. U akutnom pankreatitisu, one dostižu maksimum koncentracije prvog dana bolesti, ranije u odnosu na CRP i u blagom obliku bolesti pokazuju brzi pad.²¹⁹ Novija studija je pokazala značaj vrednosti PMN elastaze u plazmi za ranu prognozu težine akutnog pankreatitisa u kliničkoj praksi, sa senzitivnošću i specifičnošću 92%, odnosno 91% i tačnošću od 91% za vrednost od 110 mg/L.²²⁰ Ovaj moćan enzim može hidrolizovati ključne proteine plazme, kao što su faktori koagulacije i fibrinolize, a takođe može oštetiti normalne, funkcionalne ćelije u drugim organima. Njegovi patofiziološki toksični efekti mogu objasniti neke od sistemskih ranih komplikacija kod bolesnika sa teškim pankreatitisom.

f) Karboksipeptidaza B je egzopeptidaza koja se sintetiše kao neaktivni proenzim prokarboksipeptidaza B u acinusnim ćelijama. Postoji u tri oblika: kao proenzim, aktivni enzim i aktivacioni peptid. Vrednosti proenzima su korisne za dijagnozu akutnog pankreatitisa (tačnost 99%), ali ne koreliraju sa kasnijim razvojem pankreasne nekroze. Vrednosti aktivacionog peptida koreliraju sa kasnijim razvojem nekroze, sa tačnošću od 92%.²²¹

g) Methemalbumin i pankreasna ribonukleaza su specifični markeri za oštećenje pankreasa.^{222,223,224} Prisustvo u serumu methemalbumina označava hemoragijski pankreatitis. Osim toga, pankreasna ribonukleaza je intracelularni enzim, koji se oslobađa samo u slučaju nekroze tkiva. Uprkos dobroj specifičnosti, osetljivost tih testova za otkrivanje nekroze je marginalna, pa i njihova klinička primena dolazi u pitanje.^{223,224,225}

h) Fosfolipaza A2 ima ulogu u razvoju nekroze pankreasa i oštećenju pluća i eseji za ovaj enzim pokazuju tačnost od oko 80% za otkrivanje nekrotičnog pankreatitisa. Međutim, ove laboratorijske metode ispitivanja trenutno nisu dostupne.^{226,227,228} Visoke vrednosti u krvi fosfolipaze A2 se detektuju 24 sata nakon početka AP.

i) Tripsinogen aktivirajući peptid (TAP) nastaje prilikom aktivacije tripsinogena u tripsin, pod dejstvom duodenalne enterokinaze ili samog tripsina. Zapažena je korelacija između stepena aktivacije proteaza i stepena oštećenja pankreasa. Brojne studije su pokazale mogućnost korišćenja koncentracije TAP u urinu ili krvi za procenu težine akutnog pankreatitisa. Američka studija je pokazala senzitivnost od 100% i specifičnost od 85%, za vrednosti TAP u urinu od 10 ng/ml na prijemu za otkrivanje teškog akutnog pankreatitisa, sa negativnom prognostičkom vrednošću od 100%. Druge kliničke studije su bile manje ubedljive.^{229,230} Tokom prvih 24 sata od prijema, TAP je superiorniji u odnosu na CRP za prognozu težine bolesti, ali zbog brzog pada njegove koncentracije ne može se koristiti za praćenje progresije akutnog pankreatitisa.²³¹

j) Serumski amiloid A pripada proteinima akutne faze. Sintetiše se u jetri kao odgovor na traumu tkiva i inflamaciju. Njegova vrednost raste brže od vrednosti CRP i takođe ima znatno više vrednosti u slučajevima nekrotičnog pankreatitisa.²³² Vrednosti od 280 mg/L omogućavaju razlikovanje nekrotičnog od edematoznog pankreatitisa sa senzitivnošću od 69% i specifičnošću od 67%, što je manje u odnosu na CRP, gde je pri vrednosti 140 mg/L senzitivnost i specifičnost 71%, odnosno 74% u istoj studiji.²³³ Drugi autori navode da je serumski amiloid A superiorniji u odnosu na CRP u razlikovanju blagog i teškog akutnog pankreatitisa, posebno u ranoj fazi bolesti.²³⁴

k) Fibronektin je ispitivan kao potencijalni dijagnostički marker sepse u kliničkoj praksi. Rastvorljivi plazmatski fibronektin (pFN) je protein visoke molekularne mase, čija se glavna funkcija odnosi na odgovor domaćina na infekciju. Smatra se da pFN ima višestruku ulogu u patogenezi sepse.²³⁵⁻²⁴⁰ Tokom infekcije pFN komunicira sa fagocitima u gotovo svakoj fazi upalnog odgovora.²³⁵ Takođe, deluje u saradnji sa retikuloendotelnim sistemom u uklanjanju kolagenih ostataka, oštećenih trombocita i nekrotičnog tkiva.²³⁶ Osim toga, ovaj protein deluje kao modulator sistema komplementa, stimulacijom njegovog baktericidnog kapaciteta. Njegova uloga je važna i u održavanju vaskularnog integriteta i zaceljivanju rana,

podsticanjem procesa zgrušavanja krvi. Nekoliko autora je ocenjivalo uticaj lečenja na koncentraciju pFN.^{241,242}

II 8. 4. Vizualizacione metode

a) Ehosonografija abdomena

Prva ehosonografska slika pankreasa prikazana je 1969. godine. U poslednjih 30 godina znatno su napredovale tehničke mogućnosti u ovoj oblasti čime su postavljene osnove za mnogo bolji prikaz ovog teško pristupačnog organa. Ehosonografski pregled (EHO) abdomena je prva vizualizaciona procedura za potvrdu dijagnoze AP. Takođe, to je inicijalna metoda za utvrđivanje etiologije AP, praćenje pacijenata sa blagom formom bolesti i praćenje jasno definisanih komplikacija AP. To je brza, jednostavna, bezbedna i relativno lako dostupna dijagnostička metoda, s obzirom da se može obaviti pored bolesničke postelje, nema zračenja i može se ponavljati. EHO se obično radi prvog dana po prijemu bolesnika, a zatim ponavlja po potrebi. Uglavnom se ponavlja trećeg ili sedmog dana nakon prvog pregleda. EHO je prvi i elementarni prognostički indikator za težinu AP. Tokom pregleda prati se veličina pankreasa, njegova ehogenost, pankreasni i žučni kanali kao i ostali organi u okruženju pankreasa.^{243,244} Ovom metodom se mogu prikazati tačne kolekcije, pseudociste, nekrotične kolekcije ili inkapsulirana nekroza. Putem perkutane punkcije može se vršiti aspiracijska drenaža pseudociste ili inkapsulirane nekroze.²⁴⁵ Ipak, EHO ima i svoja ograničenja. U oko 20% slučajeva, vizualizacija je otežana ili nemoguća zbog obilnih gasova u crevima. To je naročito slučaj kada se u prvih 48h razvije paralitički ileus. Potreba za visokim nivoom obučenosti, značaj iskustva osobe koja vrši pregled i različit kvalitet slike, predstavljaju nedostatke primene ove metode.

Nalaz na pankreasu zavisi od težine AP. U slučajevima blagog AP, pankreas može biti normalnog izgleda. U 30% slučajeva, pankreas je uvećan, smanjene ehogenosti parenhima kao posledica intersticijskog edema.^{246,247} U težim oblicima AP, može se verifikovati povećana ehogenost pankreasa zbog krvarenja, nekroze ili saponifikacije masti (masti se pretvaraju u glicerol). U toku EHO pregleda otkrivaju se tačne kolekcije unutar i van pankreasa. Konture pankreasa mogu biti nejasne zbog edema okolnog tkiva ili zbog tečnih kolekcija u peripankreatičnom tkivu.²⁴⁸

Kolor dopler sonografija je značajna za dijagnostikovanje pseudoaneurizmi ili venske tromboze.

Endoultrasonografija je kombinacija endoskopske i ultrazvučne metode, tako da ima veće mogućnosti u otkrivanju holelitijaze, kod sumnje na bilijarni pankreatitis. Ova metoda je korisna u slučajevima kada se ne mogu primeniti kompjuterizovana tomografija (MSCT) ili magnetna rezonanca (MR), kao na primer kod trudnica, kod bolesnika na intenzivnoj nezi koji se ne mogu premeštati, kod prisustva metalnih implantata ili kad su ove metode nedostupne.²⁴⁹

EHO pojačan ultrazvuk

Upotreba pojačivača odjeka u transabdominalnom ultrazvuku omogućava ispitivanje vaskularizacije unutar pankreasnog tkiva i prikazivanje parenhimske nekroze kod akutnog pankreatitisa. Monocentrična klinička studija je pokazala, da ocenjivanje ozbiljnosti akutnog pankreatitisa, eho-pojačanim ultrazvukom, snažno korelira sa CT indeksom težine, uz osetljivost od 82% i specifičnost od 89%.²⁵⁰ Ova metoda je procenjena kao pouzdana, sigurna i jeftina u proceni težine AP. Međutim, potrebna su dalja istraživanja pre nego što se ona uključi u standardne dijagnostičke postupke kod AP.^{251,252}

b) Kompjuterizovana tomografija abdomena i multislajsing kompjuterizovana tomografija

Kompjuterizovana tomografija (CT) abdomena omogućava ne samo postavljanje dijagnoze AP, već i dijagnostikovanje lokalnih komplikacija i određivanje težine bolesti.^{130,253,254} U slučajevima akutnog pankreatitisa, CT pregled je potreban u slučaju potvrde kliničke dijagnoze, odnosno, ako klinički rezultati ukazuju na ozbiljni AP (Ranson skor ≥ 3 , APACHE II skor ≥ 8), ili ako postoji sumnja na nekrotični pankreatitis. Takođe, CT je neophodan za pacijente sa AP koji ne pokazuju kliničko poboljšanje u roku od 72 sata od početka konzervativne terapije kao i u slučajevima kada nakon početnog poboljšanja dolazi do akutnih promena u kliničkom statusu sa temperaturom, bolovima, smanjenjem hematokrita ili hipotenzijom. CT je indikovano i kod sumnje na razvoj komplikacija AP.^{255,256} Za korišćenje ove metode potrebno je da prođe 72 sata od pojave simptoma kako bi se tačno procenile morfološke karakteristike i verifikovale lokalne komplikacije.

CT nalaz u AP pokazuje uvećanje pankreasa (lokalizovano ili difuzno), loše definisane konture, smanjen denzitet i nehomogenosti parenhima, kao i kolekcije tečnosti u peripankreatičnoj regiji. Zapaljenska reakcija može proizvesti povećanu atenuaciju

peripankreatičnog masnog tkiva.^{257,258,259} Kontrastni CT 48-72 sata posle početka akutnog napada, omogućava definiciju nekrotičnih područja sa visokom tačnošću (80-90%).²⁵⁶

Na osnovu CT nalaza moguća je procena težine AP. Balthazar je razvio bodovni sistem za ocenjivanje težine AP na osnovu nalaza CT-a:²⁶⁰

- A normalan pankreas**
- B uvećanje pankreasa**
- C peripankreatična upala**
- D peripankreatično nakupljanje tečnosti**
- E dve ili više peripankreatičnih tečnih kolekcija**

Zbir ovih bodova se koristi za izračunavanje CT indeksa težine akutnog pankreatitisa.¹³⁰ Osetljivost i specifičnost ovih kriterijuma su različiti kod različitih autora. Tako je prema Clavienu i sar. osetljivost Balthazar bodovnog sistema 92%, a specifičnost 100%, dok je prema Arvanitakis i sar., osetljivost 78% (52%-93%) a specifičnost 86% (63%- 96%).²⁶¹ Takođe se može na osnovu CT nalaza pankreasa odrediti i opseg nekroze:¹³⁰

- A - bez nekroze**
- B - nekroza 1/3 pankreasa**
- C - nekroza 1/2 pankreasa**
- D - nekroza više od polovine pankreasa**

c) Magnetna rezonanca (MR)

MR je još jedna vizualizaciona metoda, koja omogućava dijagnozu akutnog pankreatitisa. Nekoliko kliničkih studija je pokazalo da MR omogućava ne samo procenu pankreasnog parenhima u blagom akutnom pankreatitisu, već i pouzdano otkrivanje pankreasne i peripankreasne nekroze, veću mogućnost razlikovanja nekroze od tečnosti u odnosu na CT, izbegavanje zračenja i izbegavanje injekcije potencijalno nefrotoksičnog kontrastnog sredstva. MR je teže izvodljiva kod bolesnika na intenzivnoj nezi, pa se u tim slučajevima prednost daje CT-u koji je tehnički jednostavniji. MR je značajna metoda za otkrivanje uzroka bolesti, obzirom da MR holangiopankreatografija (MRCP) omogućava pronalaženje kamena ili tumora u hloedohusu.²⁶² Primenom kontrasta, najčešće gadolinijuma, kao i bez njega, mogu se pouzdano opisati i kvantifikovati područja nekroze.^{263,264} MRCP nakon injekcije sekretina može otkriti sekreciju tečnosti iz pankreasnog kanala, kao komplikaciju bolesti.^{261,265}

d) Nativni Ro snimak abdomena

U toku evolucije akutnog pankreatitisa može doći do stvaranja akutne tečne kolekcije (eksudat) koja okružuje pankreas, šireći se iz prednjeg pararenalnog prostora prema burzi omentalis. Tečna kolekcija potiskuje želudac i razdvaja ga od kolona, tako da se na nativnom ro snimku abdomena vidi takozvani znak “gastrokoličnog odvajanja”, koji je prisutan u čak 49% slučajeva akutnog pankreatitisa.²⁶⁶

Kao posledica širenja eksudata na mezenterijum tankog creva, može nastati ileus jedne ili više vijuga jejunuma, što se manifestuje kao znak „stražarske vijuge“.

Znak „odsečenog kolona“ vidi se kao dilatacija ascendentnog kolona i nastaje kao posledica spazma transverznog kolona zbog eksudata u oblasti glave pankreasa. Kod zahvatanja pretežno repa pankreasa, eksudat se spušta do descendentnog kolona, koji postaje spastičan, pa nastaje dilatacija transverzuma.

Prisustvo gasa u retroperitonealnom prostoru ukazuje na infekciju. Nekad se na ro snimku abdomena vide kalcifikati u području pankreasa, kalcifikovani žučni kamenci ili promene u konturama pankreasa zbog ascitesa.³⁴

II 9. Procena težine i ishoda bolesti

Nekoliko bodovnih sistema se koristi u cilju identifikovanja bolesnika sa rizikom za nepovoljan ishod bolesti. To su Ransonovi kriterijumi, Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II), sistem procene sepsom uzrokovanog oštećenja organa (SOFA), BISAP i Atlanta.^{267,268,269,270} Ovi bodovni sistemi procenjuju oštećenje ekstrapankreasnih organa i među njima postoje razlike u mogućnosti predviđanja ishoda teškog oblika akutnog pankreatitisa.^{271,272}

Ransonov sistem, sadrži 11 kliničkih i biohemijskih parametara (5 pri prijemu i 6 nakon 48 sati), koji su objavljeni 1974. godine za procenu težine alkoholnog pankreatitisa.²⁶⁸ Kasnije su ovi kriterijumi modifikovani, tako da se koriste kako za kliničke studije, tako i u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Glavni nedostatak ovog sistema je u tome što se ne može kompletirati pre nego što prođe 48 sati od prijema i što je potrebno izračunavanje gasnih analiza u arterijskoj krvi.²⁷³

Glazgov sistem sadrži 8 laboratorijskih parametara, koji se dobijaju u roku od 48 sati od prijema i više od tri pozitivna kriterijuma ukazuje na težak oblik akutnog pankreatitisa.²⁷⁴

Sistem akutne fiziološke i hronične zdravstvene evaluacije II (APACHE II) je nespecifičan za pankreatitis i sadrži 12 parametara koji odražavaju funkciju glavnih organskih sistema, uzimajući u obzir starost i postojanje ozbiljnih hroničnih bolesti.²⁷⁰ Vrednosti parametara se mogu dobiti u roku od 24 sata od prijema i mogu se ponavljati u cilju praćenja toka bolesti i terapijskog odgovora.²⁷⁵

APACHE-O sistem sadrži i faktor gojaznosti, koji se rangira od 0 (BMI ispod 26) do 2 (BMI veći od 30) i pokazuje veću tačnost u predviđanju.

Sistem procene sepsom uzrokovanog oštećenja organa (SOFA) je kreiran 1994. godine sa ciljem da opiše višestruko oštećenje organa kod kritičnih bolesnika i da omogući praćenje terapijskog odgovora. Ovaj sistem omogućuje dnevnu procenu stepena plućne, hepaticne, bubrežne i kardiovaskularne disfunkcije, poremećaja koagulacije i poremećaja centralnog nervnog sistema kod kritičnih bolesnika.^{276,277} Helsinki grupa je predložila logistički model koji koristi četiri parametra (starost, najvišu vrednost kreatinina u toku 72 sata od prijema, potrebu za mehaničkom ventilacijom i hronično zdravstveno stanje) i pokazuje veću tačnost u odnosu na APACHE II i Ransonov sistem u predviđanju fatalnog ishoda.²⁷⁸

BISAP je akronim od pet faktora, od kojih je svaki sam za sebe prediktor teške kliničke slike AP. Tu se uzimaju u obzir: koncentracija ureje, umanjene mentalne sposobnosti (Glasgow Coma Score <15), SIRS, starost preko 60 godina, pleuralne efuzije. Prisutnost tri ili više ovih parametara, korelira sa visokim rizikom smrti, organskog oštećenja i pankreasne nekroze.²⁷⁹ U poređenju sa APACHE II sistemom bodova, BISAP je jednako tačan u predikciji lošeg ishoda i lakše ga je izračunati.

Atlanta parametri definišu teški oblik pankreatitisa na osnovu jednog ili više sledećih kriterijuma:²⁸⁰

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

Starost, gojaznost sa indeksom telesne mase većim od 30 kg/m² i hronično konzumiranje alkohola su pojedinačni faktori koji su značajni za tok bolesti.^{281,282,283}

II 10. Terapija

Pre pravljenja terapijskog plana treba utvrditi tip AP, proceniti težinu bolesti kao i postojanje eventualnih komplikacija. Bolesnike sa blagim AP treba lečiti na odeljenju, a sa teškim u jedinici za intenzivnu negu. U zavisnosti od težine i toka bolesti lečenje može biti konzervativno ili hiruško. Ove dve terapije nisu alternativne već se međusobno dopunjuju.

II 10.1. Konzervativna terapija

Konzervativna terapija uključuje opšte terapijske mere i terapiju nastalih komplikacija.

II 10.1.1. Higijensko dijetetski režim

Lečenje AP započinje obustavom unosa hrane per os.

Kod bolesnika sa blagim AP oralni unos hrane se nastavlja nakon prestanka bolova (između 3. i 7. dana hospitalizacije) odnosno, nakon nestanka bolne osetljivosti trbušnog zida, a uz uslov da se čuje crevna peristaltika.²⁸⁴ Ne treba čekati na normalizaciju aktivnosti amilaza i lipaza u serumu. Obroci treba da budu količinski mali, da sadrže primarno ugljene hidrate sa postepenim uvođenjem belančevina a zatim i masti (minimum neophodan za pripremu hrane).^{184,285,286} Uspostavljanje per os ishrane u AP je važna terapijska mera, koja obezbeđuje integritet crevne sluzokože i time sprečava translokaciju crevnih bakterija i infekciju nekrotičnih područja.^{287,288,289}

Kod bolesnika sa teškim AP, nutritivni deficit se razvija rapidno što može značajno uticati na oporavak bolesnika. Ovim bolesnicima treba uskratiti per os ishranu 3-4 nedelje, zbog čega im je neophodna nutritivna potpora. Enteralna ishrana je kod bolesnika sa teškim AP, dokazano superiorna u odnosu na parenteralnu. Nedavna meta-analiza u odnosu na efekat totalne enteralne i totalne parenteralne ishrane, pokazala je da je kod bolesnika sa teškim AP, enteralna ishrana bila povezana sa manjim mortalitetom, manjom stopom infektivnih komplikacija, manjom učestalošću disfunkcije organa i manjom potrebom za hirurškim intervencijama u odnosu na parenteralnu.²⁹⁰ Međunarodni konsenzus o nutritivnoj potpori tokom AP sadrži nekoliko ključnih predloga.²⁹¹ Prvo, terapijska nutritivna potpora obično nije potrebna kod bolesnika sa blagim i umerenim AP, i može biti rezervisana za pacijente sa teškim AP. Drugo, enteralna ishrana ima prednost nad parenteralnom, dok parenteralnu ishranu treba koristiti samo kada je enteralna kontraindikovana (u slučaju ileusa) ili nije izvodljiva. Ove

smernice dodatno naglašavaju važnost rane terapijske nutritivne potpore u bolesnika sa teškim AP.^{291,292} Sistemske studije pokazuju da su korisni efekti enteralne ishrane u neposrednoj vezi sa vremenom njenog započinjanja. Retrospektivna studija 197 bolesnika sa teškim AP pokazala je da je enteralna ishrana započeta u prvih 48 sati, bila praćena manjim mortalitetom i manjom stopom infekcije u odnosu na enteralnu ishranu započetu kasnije.²⁹³

Iako je u mnogim kliničkim studijama i meta-analizama razmatrana upotreba probiotika u cilju smanjenja rizika od infekcije, nedavne studije Besselink i sar. su dokazale da u bolesnika s ranom fazom teškog AP, probiotici ne smanjuju rizik infekcije već povećavaju stopu mortaliteta.²⁹⁴

II 10.1.2. Nadoknada tečnosti

Hipovolemija nastaje kao posledica smanjenja rezistencije u perifernim krvnim sudovima i povećanja propustljivosti endotela kapilara, što je posledica delovanja vazoaktivnih peptida oslobođenih iz oštećenog pankreasnog tkiva. Navedeni mehanizmi su jedan od razloga za sekvestraciju tečnosti unutar peritonealnog i retroperitonealnog prostora. Osim toga, povraćanje i paralitički ileus su takodje odgovorni za gubitak tečnosti i elektrolita.

Nadoknada tečnosti je bitna i hitna mera u AP obzirom, da se na taj način prevenira hipotenzija i bubrežna insuficijencija. Nadoknada volumena pomaže očuvanju pankreasne mikrocirkulacije i prevenira razvoj nekroze.^{295,296,297,298} Količina tečnosti potrebna za nadoknadu vrlo je bitna i iznosi 6-8L/24h svakodnevno uz adekvatnu nadoknadu elektrolita. Za kontrolu adekvatnosti supstitucije treba nadgledati barem centralni venski pritisak, a klinički pratiti vitalne znakove, renalnu funkciju, elektrolite i HCT. U teških bolesnika sa nestabilnim kardiovaskularnim sistemom treba uvesti Swan-Ganzov kateter za merenje pritiska.^{299,300} Dve novije randomizirane studije su pokazale da previše agresivna nadoknada tečnosti može rezultirati većom smrtnošću.^{301,302} Na osnovu sadašnjih podataka, može se zaključiti da je brzina infuzije od 5-10 ml/kg/h bezbedna, uz praćenje kliničkih parametara (veličina diureze, srčana frekvenca).³⁰³

Nekoliko studija je istraživalo vrstu fluida koji treba davati.^{304,305} Najnoviji podaci pokazuju da je Ringer laktat superioran u odnosu na fiziološke rastvore u sprečavanju SIRS-a.³⁰⁵ Drugi autori smatraju, da je kombinacija fiziološkog rastvora, Voluvena (HES) i glutamina efikasnija.³⁰⁶ Nasuprot tome, multicentrična, slepa, randomizirana studija, pokazala je da su bolesnici sa teškom sepsom kojima je dat Voluven, imali veći rizik od smrtnog ishoda

i potrebe za hemodijalizom u odnosu na one koji su dobijali Ringer acetat.³⁰⁷ Nedavna sistemska studija je zaključila da nema dovoljno kvalitetnih dokaza o terapiji tečnošću u AP, tako da nadoknada tečnosti treba da bude usklađena sa kliničkim odgovorom.³⁰⁸

II 10.1.3. Analgezija

Jedan od značajnih terapijskih problema u lečenju AP jeste suzbijanje bola. Razdirući bol u teškom AP često je glavni terapijski problem. Najvažnije je odabrati efikasan i siguran analgetik. Neadekvatna analgezija može povećati anksioznost bolesnika i respiratorni distres. Sa druge strane, ublažavanje bola utiče na fiziološki odgovor na bol i imunološke mehanizme. Nasuprot ranijem stavu da opijati mogu izazvati spazam Oddieovog sfinktera, danas se opijati smatraju adekvatnim izborom za terapiju bola u AP, bez dokaza da bi mogli povećati rizik od komplikacija.³⁰⁹ Danas se koriste meperidin i morfijum od najmanje ka maksimalnoj dozi. Za razliku od meperidina, morfijum ima manje neželjenih efekata.³¹⁰ U slučaju jakih bolova preporučuje se torakalna epiduralna analgezija.

II 10.1.4. Terapija antibioticima

Najvažniji mehanizam infekcije u AP jeste translokacija bakterija iz creva u pankreas. Povećana crevna propustljivost posledica je promena u intramukoznom pH, koji je povezan s intenzitetom zapaljenskog procesa, kao i intestinalnom ishemijom. Kako su u kolonu najbrojnije Gram (–) bakterije to će i infekcija pankreasne nekroze najčešće biti uzrokovana tim sojevima. Najčešće se izoluju *Escherichia coli* i *Klebsiella*. Od Gram (+) najčešće su stafilokok i streptokok.

O profilaktičkoj antibiotskoj terapiji kod bolesnika s teškim oblikom AP, postoje različite preporuke. Po većini autora, profilaktička primena antibiotika u cilju prevencije nekroze pankreasa nije indikovana, dok je drugi autori preporučuju u slučaju kada se CT–om utvrdi nekroza koja zahvata više od 30% pankreasa.^{311,312,313,314} No, u uobičajenoj medicinskoj praksi primenjuju se antibiotici u teškim oblicima AP sa značajnom nekrozom i organskim oštećenjem, kod bilijarnih pankreatitisa, te u slučaju pozitivnih mikrobioloških kultura.^{315,316,317} Antimikotike ne treba davati, sem ukoliko se ne dobije pozitivna mikološka kultura.^{300,318}

II 10.1.5. Ostale terapije

Teške oblike AP često prati acidoza koju je potrebno razjasniti, a takođe se u nekih bolesnika javlja i hiperglikemija. Razjašnjenje etiologije acidoze (alkoholna acidoza, dijabetička ketoacidoza ili laktična acidoza) omogućava i primenu prikladne terapije.

Hiperglikemija je česta u teškom AP i prema Ransonovim kriterijumima predstavlja loš prognostički znak. Hiperglikemija pogoršava funkciju neutrofila, zbog čega može biti povećan rizik od sekundarnih infekcija.³¹⁹ U slučaju pada hematokrita ispod 30% daju se transfuzije krvi, dok se u bolesnika s refrakternom hipovolemijom i hipoproteinemijom, kao i poremećajima koagulacije daju infuzije sveže smrznute plazme. Krvarenja iz gornjeg dela digestivnog trakta zahtevaju hitnu endoskopiju i primenu inhibitora protonske pumpe. U bolesnika s izrazitom hipertrigliceridemijom preporučuje se plazmafereza,³²⁰ dok kod trudnica s istim uzrokom AP, može pomoći intravenozna infuzija sa heparinom.³²¹ U slučaju akutne insuficijencije bubrega indikovana je hemodijaliza, dok se u slučaju ARDS i akutne respiratorne insuficijencije u bolesnika primenjuje mehanička ventilacija.

U teškim oblicima AP javlja se i hipokalcemija koja nastaje zbog snižene serumske koncentracije nejonizovanog kalcijuma. Najčešće nastaje zbog hipoalbuminemije. Ne izaziva simptome i nadoknada kalcijuma nije neophodna. Ako postoji pojačana neuromuskularna nadražljivost, može se primeniti 10-20ml 10% rastvora Ca glukonata u sporoj i.v. infuziji. Sa normalizovanjem albumina normalizovaće se i kalcijum.

II 10.1.6. ERCP

ERCP treba uraditi u toku 48-72 sata od početka bolesti, u slučaju kada se akutni pankreatitis komplikuje akutnim holangitisom, kada postoje klinički ili radiografski znaci prisustva kamena u zajedničkom žučnom vodu (proširen žučni kanal, vidljiv kamen u žučnom kanalu, žutica ili stalno povišene vrednosti jetrenih enzima).³²²

II 10.1.7. Smanjenje pankreasne sekrecije

U cilju smanjenja pankreasne sekrecije primenjuju se atropin, 5-fluorouracil, somatostatin i oktreatid. Meta analiza 6 randomiziranih studija je pokazala da somatostatin smanjuje mortalitet bolesnika sa teškim AP, ali ne i onih sa blagim oblikom bolesti.³²³ Slična meta analiza 7 randomiziranih studija nije našla nikakve efekte oktreatida u blagom obliku bolesti, kao ni statistički značajno smanjenje mortaliteta u teškom AP.³²⁴ Prospektivna

randomizirana studija Wanga i sar. ispitala je efekat oktreotida u većim dozama kod bolesnika sa teškim AP. Jedna grupa dobijala je 50 μ g/h oktreotida tokom 3 dana, a zatim 25 μ g/h tokom 4 dana, dok je druga grupa dobijala 25 μ g/h tokom 7 dana. Autori su zaključili da intravenska primena oktreotida u većoj dozi, u roku od 48 sati nakon početka AP, može imati povoljan efekat na klinički tok teškog AP, podizanjem plazmatskog somatostatina na normalne vrednosti i inhibiranjem inflamatornih citokina.³²⁵

II 10.1.8. Nove terapijske strategije

Modulacija hemostaze može biti atraktivna strategija u lečenju AP.

Rekombinantni humani aktivirani protein C (APC) je prvo biološko sredstvo za poboljšanje preživljavanja u bolesnika sa teškim AP i razvojem sepse. Velika multicentrična studija pokazala je značajno smanjenje mortaliteta bolesnika sa teškom sepsom lečenih rekombinantnim humanim APC.^{326,327} Studije koje istražuju zaštitna svojstva povezana sa APC tretmanom in vivo i in vitro, su pokazala da APC deluje ne samo kao antikoagulans, već i kao citoprotektivni signalni molekul uključen u procese upale, apoptoze i vaskularne propustljivosti. Zaštitni efekat rAPC terapije u bolesnika sa teškom sepsom verovatno odražava njegovu sposobnost da modulira patofiziološke mehanizme inflamacije, verovatno preko MAP-kinaze puta.³²⁸

Faktor aktivacije trombocita (PAF) je proučavan u eksperimentalnom AP. PAF je moćan inflamatorni medijator koji ima važnu ulogu u patogenezi AP. U eksperimentalnom modelu AP, PAF antagonist je pokazao značajan lokalni protektivni efekat.³²⁹⁻³³⁴ PAF antagonist Lexipafant je proučavan u AP u kliničkim studijama. U početnoj randomizovanoj studiji Kingsnortha i sar.³³⁵ nađeno je značajno smanjenje incidence organske disfunkcije i redukcija citokina u odnosu na placebo. Studija McKaya i sar. je takođe pokazala smanjenu organsku insuficijenciju.³³⁶ Veća studija Johnsona i sar. je pokazala da Lexipafant nije smanjio oštećenje organa u odnosu na placebo. Ipak 44% pacijenata je imalo oštećenje organa pre uključivanja u studiju. Zbog različitih rezultata kliničkih ispitivanja Lexipafant se ne koristi u terapiji AP.³³⁷

TF i TFPI su proučavani u različitim modelima sepse. U većini ovih studija cilj je bio da se inhibira TF, pomoću antitela ili pomoću rekombinantnog TFPI (rTFPI). Humane studije sa rTFPI pokazale su kontroverzne rezultate, u pogledu smrtnosti i nuspojava.^{96,114}

Heparin i niskomolekularni heparin mogu biti potencijalno korisni u terapiji AP. Eksperimentalne i manje kliničke studije pokazale su da mogu prevenirati post ERCP pankreatitis, verovatno putem redukcije leukocitno-endotelijalne interakcije i normalizacijom pankreasne mikrocirkulacije.³³⁸ Dve randomizirane kliničke studije sa profilaktičkim, subkutanom davanjem niskomolekularnog heparina, nisu pokazale signifikantan efekat na nastanak post ERCP pankreatitisa.^{339,340} Kineska multicentrična studija koja je obuhvatila 265 pacijenata sa teškim AP, pokazala je značajno nižu smrtnost u grupi pacijenata tretiranih niskomolekularnim heparinom.³⁴¹

Potencijalne koristi rane primene antikoagulanata u lečenju AP, koje se ogledaju u popravljaju mikrocirkulatornih poremećaja smanjenjem pankreasnog oštećenja, prevencijom tromboza lienalne vene i okolnih krvnih sudova, zahtevaju dalja istraživanja. Predmet budućih istraživanja su i potencijalna antiinflamatorna svojstva antikoagulanata.³³⁸

II 10.2. Hiruška terapija

U toku lečenja AP vrlo je važno doneti pravovremenu odluku o primeni hirurške terapije. Internacionalno udruženje pankreatologa je 2002.god. donelo 11 smernica o mogućim opcijama hirurške terapije AP, kojima su detaljno razrađene hirurške mogućnosti kod svih komplikacija teškog pankreatitisa. Iz datih smernica proizlazi da se kod nekroze pankreasa ne preporučuje hirurška intervencija unutar 2 nedelje od početka bolesti, osim u slučajevima izrazitog pogoršanja kliničkog stanja, usprkos preduzetim merama intenzivnog konzervativnog lečenja, kada se radi o inficiranoj nekrozi pankreasa ili o višeorganskom zastoju kod masivnih sterilnih nekroza.

Pravovremenom operacijom treba izbeći razvoj komplikacija.¹⁷⁸ Lokalne komplikacije pankreasne nekroze kao pseudocista i inkapsulirana nekroza, rešavaju se hirurškom, radiološkom ili endoskopskom intervencijom.^{342,343} Mortalitet operisanih i neoperisanih bolesnika nije značajno različit. On zavisi od obima pankreasne nekroze, od pojave sepse i drugih komplikacija kao i uspeha konzervativne terapije.

III Ciljevi

- 1. Analiza inflamatornih biomarkera kod AP**
- 2. Korelacija inflamatornih biomarkera i biohemijskih parametara**
- 3. Korelacija inflamatornih biomarkera i morfoloških promena pankreasa kod AP**
- 4. Proceniti da li je nivo i funkcija pojedinih inflamatornih biomarkera u korelaciji sa težinom AP**
- 5. Analiza parametara hemostaze kod bolesnika sa AP**
- 6. Korelacija parametara hemostaze i biohemijskih parametara**
- 7. Korelacija parametara hemostaze i inflamatornih biomarkera**
- 8. Korelacija parametara hemostaze i morfoloških promena pankreasa kod AP**
- 9. Proceniti da li je nivo i funkcija pojedinih faktora koagulacije u korelaciji sa težinom AP**
- 10. Procena uloge pojedinih inflamatornih biomarkera i parametara hemostaze u predviđanju težine AP**
- 11. Mogućnost predviđanja težine AP na osnovu matematičke formule dobijene kombinacijom vrednosti upalnih biomarkera i parametara koagulacije**

IV Materijal i metode

IV 1. Bolesnici

Prospektivnim istraživanjem je obuhvaćeno 92 bolesnika sa dijagnozom akutnog pankreatitisa, ispitivanih i lečenih u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog Centra u Nišu, u periodu od prvog jula 2012. godine do prvog januara 2014. godine. Istraživanje je obuhvatilo bolesnike kod kojih su se simptomi bolesti javili u poslednjih 24h pre prijema. Studija nije uključila trudnice, bolesnike na antikoagulantnoj terapiji, bolesnike sa teškim pratećim bolestima (povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija) kao ni bolesnike sa hroničnim oboljenjem jetre i/ili malignim bolestima.

Bolesnici su podeljeni u 3 grupe na osnovu kriterijuma revidirane klasifikacije iz Atlante. Prva grupa (I – blagi oblik AP) je obuhvatila 52 bolesnika koji nisu imali komplikacije. Druga grupa (II – umereni oblik AP) je obuhvatila 22 bolesnika, koji su imali prolaznu insuficijenciju organa u trajanju do 48 h ili komplikacije u smislu akutnih tečnih kolekcija ili pogoršanje osnovne bolesti zbog AP. Treća grupa (III – težak oblik AP) je obuhvatila 18 bolesnika sa perzistentnom insuficijencijom organa, koja je trajala duže od 48 h. Teški bolesnici smešteni su u jedinicu intenzivne nege Klinike za Gastroenterologiju i hepatologiju, dok su bolesnici sa inficiranom nekrozom pankreasa, kasnije premešteni u Kliniku za hirurgiju.

IV 2. Metode

1. Klinički pregled bolesnika (anamneza i fizički pregled).

2. **Laboratorijske analize** (laboratorija Centra za biohemiju KC u Nišu, Institut za biohemiju medicinski Fakultet u Nišu).

- **biohemijski markeri:** amilaza u serumu (AMS), amilaza u urinu (AMU), lipaza, proteini, albumini, laktat dehidrogenaza (LDH), trigliceridi, holesterol, bilirubin, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), gama-glutamil transpeptidaze (GGT), alkalna fosfataza (ALP), glikemija (GLU)

- **inflamatorni biomarkeri:** C reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT), fibronektin

Koncentracija cirkulišućeg fibronektina merena je komercijalnim imunoadsorpcionim enzimskim testovima (sandwich enzyme linked immunosorbent assay- ELISA) u plazmi ispitanika, koji se zasniva na kompetitivnom vezivanju poliklonalnih antitela specifičnih za fibronektin, prema uputstvu proizvođača (Quantikine ELISA, DTA00C, R&D Systems, Minneapolis, USA). Koncentracija je određivana pomoću standardne krive i izražena u ng/ml. Minimalna detektabilna doza (MDD) je 0.187 ng/mL ng/ml. Prema uputstvu proizvođača, ne postoji značajna ukrštena reaktivnost ili interferencija sa drugim proteinima.

3. Krvna slika (laboratorija Klinike za hematologiju KC u Nišu).

- sedimentacija
- leukociti (LE) sa leukocitarnom formulom
- eritrociti (ER)
- hemoglobin (HGB)
- trombociti (TR)

4. Parametri hemostaze (laboratorija Klinike za hematologiju KC u Nišu, Institut za biohemiju medicinski Fakultet u Nišu). Pojedine od analiza su radjene 1. i 3. Dana hospitalizacije.

- fibrinogen (FIB 1, FIB 3)
- protrombinsko vreme (PT 1, PT 3)
- parcijalno tromboplastinsko vreme (APTT 1, APTT 3)
- INR 1, INR 3
- D-Dimer 1, D-Dimer 3
- protein C

Koncentracija proteina C je određivana hromogenik substrat metodom pomoću ACL TOP 300.

- plazmatska prokarboksipeptidaza (TAFI)

Koncentracija cirkulišućeg TAFI merena je komercijalnim imunoadsorpcionim enzimskim testovima (sandwich enzyme linked immunosorbent assay- ELISA) u plazmi ispitanika, koji se zasniva na kompetitivnom vezivanju poliklonalnih antitela specifičnih za TAFI, prema uputstvu proizvođača (Wuhan USCN Business Co., Ltd, USA). Koncentracija je određivana pomoću standardne krive i izražena u ng/ml. Opseg merenja je 0.312-20ng/mL.

Prema uputstvu proizvođača, ne postoji značajna ukrštena reaktivnost ili interferencija sa drugim proteinima.

5. Ultrazvuk (UZ) trbuha (kabinet za ultrazvučnu dijagnostiku Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju, KC Niš). Svi bolesnici su pregledani ultrazvukom prvog i trećeg ili sedmog dana po prijemu u kliniku. Ultrazvučni nalaz na pankreasu je gradiran po stepenima:

I stepen (0) - normalan nalaz

II stepen (1) - fokalno uvećanje pankreasa

III stepen (2) - difuzno uvećanje pankreasa

IV stepen (3) - nalaz nekroze, izliva ili ascitesa

6. Kontrastna kompjuterizovana tomografija (Centar za radiologiju KC u Nišu)

Ovaj pregled je urađen svim bolesnicima kod kojih je tokom ultrazvučnog pregleda trbuha postavljena sumnja na postojanje lokalnih komplikacija. Nalazi su gradirani prema Baltazaru (A-D) (tabela).

7. Statističke metode obrade podataka

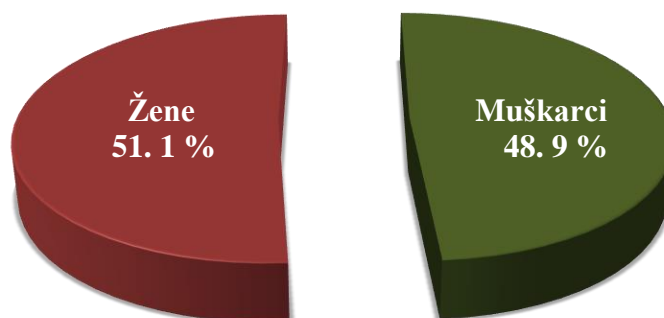
Za obradu dobijenih podataka korišćene su statističke metode :

1. Izračunavanje deskriptivnih statistika (srednja vrednost, standardna devijacija, maksimum, minimum)
2. Korelaciona analiza
3. T-test za nezavisne uzorke
4. Mann-Whitney U-test
5. Binarna logistička regresija sa Enter i Waldovim metodom
6. Analiza varijanse (ANOVA) i višestruko poređenje
7. Analiza pomoću ROC krivih
8. Korišćen je statistički paket SPSS 17.0

V Rezultati

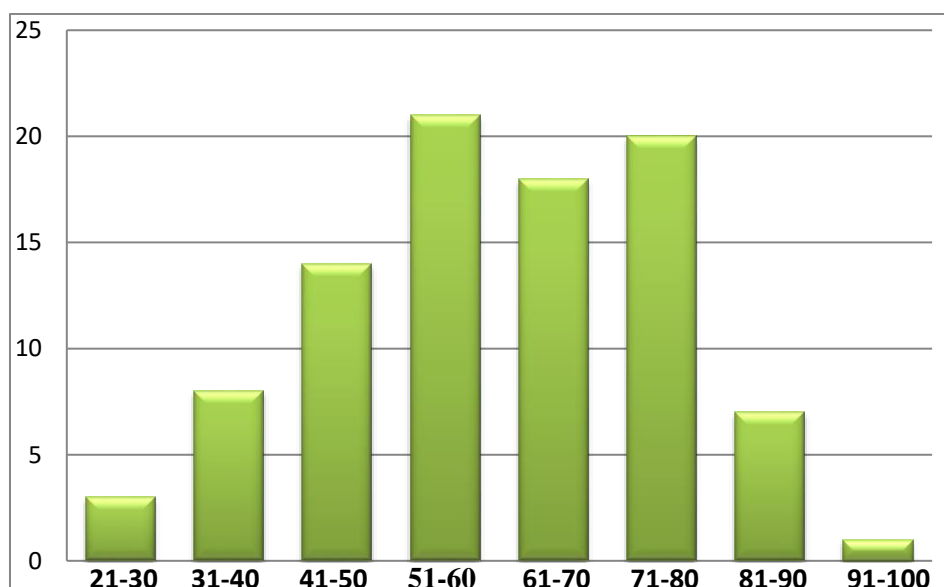
V 1. Demografske karakteristike bolesnika

Ispitivanje je obuhvatilo 92 bolesnika sa dijagnozom akutnog pankreatitisa, od toga 47 (51,1%) žena i 45 (48,9%) muškaraca (Grafikon 1).



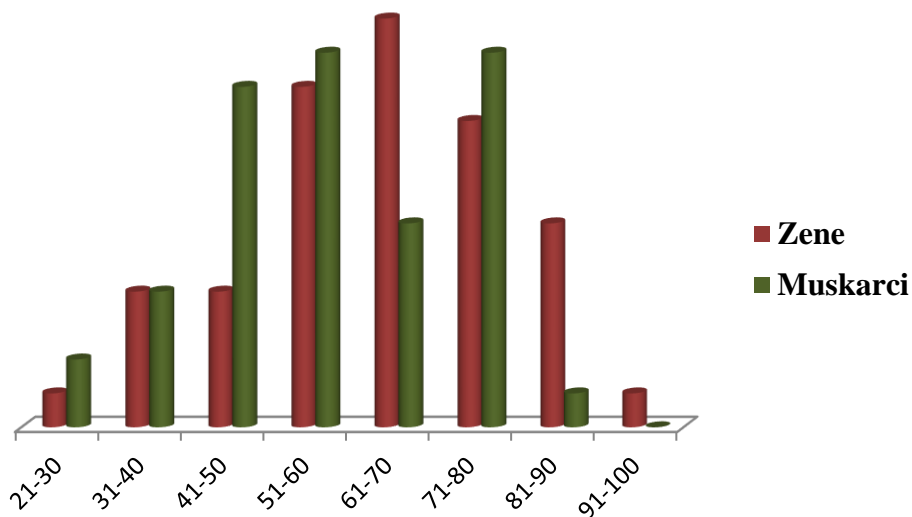
Grafikon 1. Prikaz bolesnika u odnosu na pol

Prosečna starost bolesnika je bila 60,62 godine. Najstariji bolesnik je imao 93 godine, a najmlađi 23 godine. Najveći broj bolesnika je bio u starosnoj grupi od 51 do 60 godina (Grafikon 2).



Grafikon 2. Prikaz bolesnika sa akutnim pankreatitisom u odnosu na starosne grupe

Prosečna starost žena je bila 65,5 godina, a muškaraca 56,9 godina. Najveći broj žena je bio starosti od 61 do 70 godina, a najviše muškaraca je bilo između 41 i 60 godina (Grafikon 3).

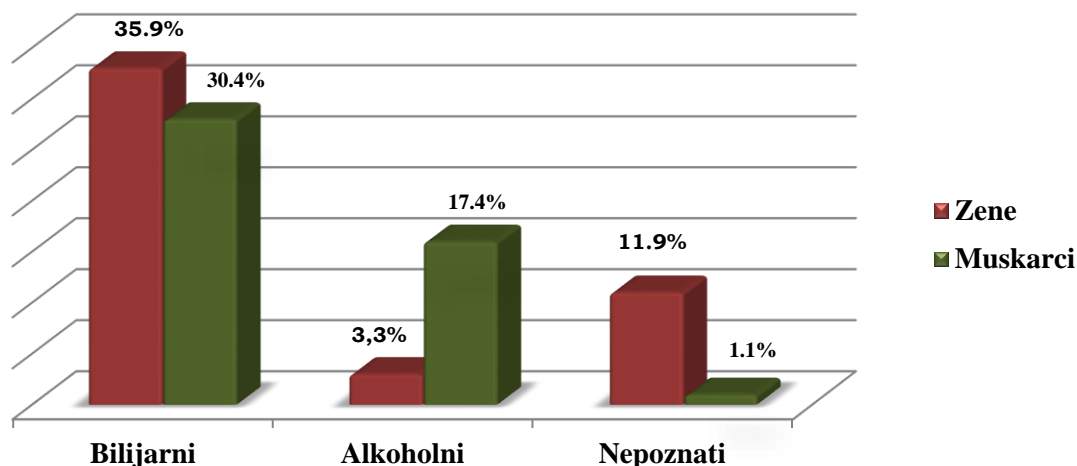


Grafikon 3. Odnos broja muškaraca i žena unutar određenih starosnih grupa

U odnosu na etiologiju, bilijarni AP je imao 61 (66,3%) bolesnik. Od toga 54,1% žena i 45,9% muškaraca. Alkoholni AP je imao 19 (20,7%) bolesnika, 84,2% muškaraca i 15,8% žena. Kod 13% bolesnika, od toga 91,7% žena i 8,3% muškaraca etiologija AP nije jasno definisana (tabela 1, Grafikon 4).

Tabela 1. Etiologija AP

Etiologija	Broj	Procenat
nepoznata	12	13
bilijarni	61	66,3
alkoholni	19	20,7
ukupno	93	100,0



Grafikon 4. Prikaz broja bolesnika sa akutnim pankreatitisom određene etiologije u odnosu na pol

V 2. Karakteristike grupa bolesnika formiranih na osnovu težine akutnog pankreatitisa

Bolesnici su podeljeni u 3 grupe na osnovu kriterijuma revidirane klasifikacije iz Atlante. Prva grupa (I – blagi oblik AP) je obuhvatila 52 (56,50%) bolesnika koji nisu imali komplikacije. Druga grupa (II – umereni oblik AP) je obuhvatila 22 (23,91%) bolesnika, koji su imali prolaznu insuficijenciju organa u trajanju do 48 h ili komplikacije u smislu akutnih tečnih kolekcija ili pogoršanje osnovne bolesti zbog AP. Treća grupa (III – težak oblik AP) je obuhvatila 18 (19,56%) bolesnika sa perzistentnom insuficijencijom organa, koja je trajala duže od 48 h (tabela 2). U grupi III kod 7 (7,6%) je došlo do letalnog ishoda. U cilju ranog razlikovanja bolesnika sa potencijalno lošom prognozom, oni su podeljeni u dve grupe, grupu A koja je obuhvatila bolesnike sa blagim AP i grupu B koja je obuhvatila bolesnike sa umerenim i teškim AP.

Tabela 2. Podela bolesnika u odnosu na težinu AP

Grupa	Broj	Procenat
blag (I)	52	56,50
umeren(II)	22	23,91
težak (III)	18	19,56
Ukupno	92	100,0

U tabeli 3 dat je prikaz pola bolesnika grupe A i B. Na osnovu rezultata hi kvadrat testa zaključujemo da ne postoji povezanost pola i težine bolesti ($\chi^2=0,364$ sig=0,546). To znači da su muškarci i žene ujednačeno raspoređeni po grupama A i B.

Tabela 3. Prikaz pola bolesnika u odnosu na težinu AP

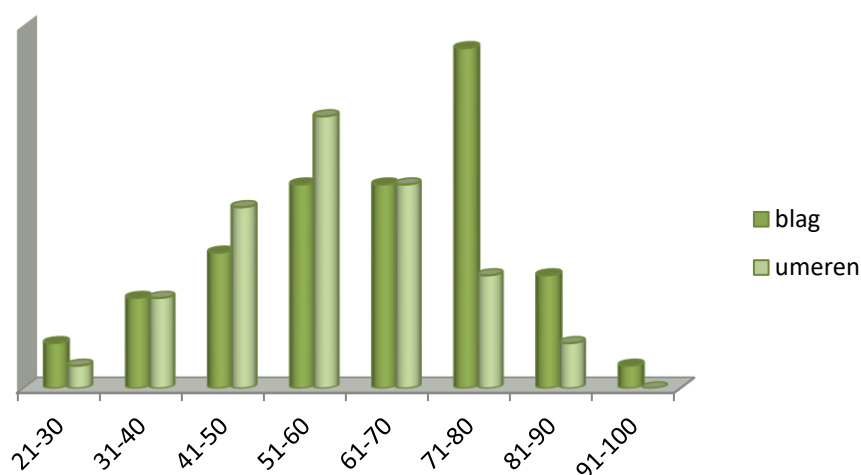
Grupa	Pol		Ukupno
	ž	m	
A	28(59,6%)	24(53,3%)	52
B	19(40,4%)	21(46,7%)	40
Ukupno	47(100%)	45(100%)	92

U tabeli 4 dat je prikaz pola bolesnika grupa II i III. Hi kvadrat testom je ispitivan uticaj pola bolesnika na težinu kliničke slike kod umerenog i teškog AP ($\chi^2=0,852$ sig=0,356). Na osnovu rezultata hi kvadrat testa zaključujemo da su muškarci i žene ujednačeno raspoređeni u grupama umerenog i teškog oblika bolesti.

Tabela 4. Prikaz pola bolesnika u odnosu na težinu AP

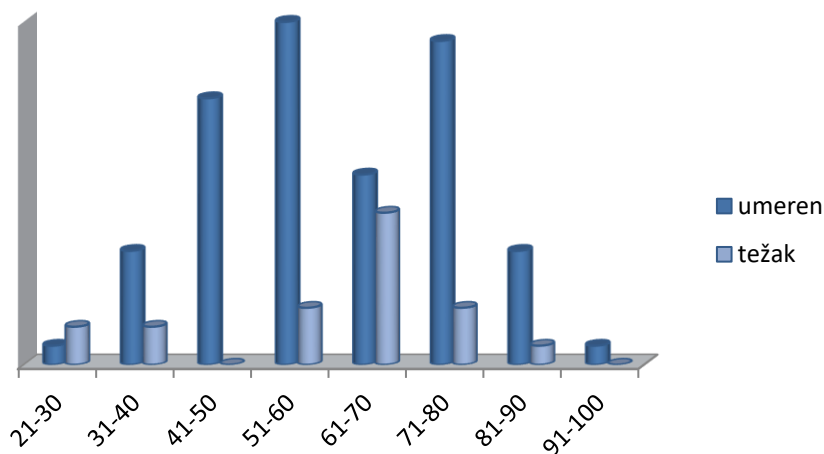
Grupa	Pol		Ukupno
	ž	m	
II	9(47,4%)	13(61,9%)	22
III	10(52,6%)	8(38,1%)	18
Ukupno	19(100%)	21(100%)	40

Analizirajući starosnu dob bolesnika u odnosu na težinu AP, ustanovljeno je da je prosečna starost bolesnika u grupi A sa blagim AP $63,52 \pm 16,15$; dok je u grupi B, sa umerenim i teškim AP prosečna starost $56,85 \pm 14,17$. Bolesnici u grupi A su statistički značajno stariji ($p=0,031$) od onih u grupi B (Grafikon 5).



Grafikon 5. Prikaz starosnih grupa bolesnika u odnosu na težinu akutnog pankreatitisa

U grupi B bolesnici su bili najčešće iz starosne grupe od 61 do 70 godina (Grafikon 6).



Grafikon 6. Prikaz starosnih grupa bolesnika u grupi B u odnosu na težinu akutnog pankreatitisa

U tabeli 5 dat je prikaz etiologije AP unutar grupa bolesnika sa različitom težinom AP. Na osnovu rezultata hi kvadrat testa zaključujemo da postoje značajne razlike u zastupljenosti AP različitih etiologija unutar grupa ($\chi^2=6.348$, $p=0.042$). Dok se može reći da su procenti ujednačeni u grupama nepoznate i bilijarne etiologije, u grupi alkoholnih dominira umereni i teški oblik AP (tabela 5).

Tabela 5. Prikaz težine AP u odnosu na etiologiju AP

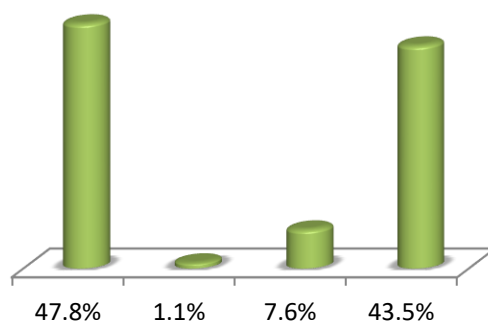
Etiologija	Grupa		Ukupno
	A	B	
nepoznata	8 (15,4%)	4(10%)	12
bilijarni	38 (73,1%)	23(57,5%)	61
alkoholni	6 (11,5%)	13(32,5%)	19
Ukupno	52 (100%)	40 (100%)	92

Analizirajući posebno grupu B bolesnika, rezultati hi kvadrat testa ($\chi^2=5,511$ sig=0,064) su pokazali da ne postoji povezanost težine AP sa etiologijom (tabela 6).

Tabela 6. Prikaz težine AP u grupi B u odnosu na etiologiju AP

Etiologija	Grupa		Ukupno
	II	III	
nepoznata	3(13,6%)	1(5,55%)	4
bilijarna	9(40,9%)	14 (77,8%)	23
alkoholna	10(45,5%)	3(16,7%)	13
Ukupno	22(100%)	18(100%)	40

Svim ispitanicima je na prijemu urađen ultrazvučni pregled trbuha tokom koga je verifikovano da: 44 (47,8 %) bolesnika ima uredan nalaz, 1(1,1 %) bolesnik ima lokalno uvećanje pankreasa, 7 bolesnika (7,6 %) ima difuzno uvećanje pankreasa i 40 (43,5 %) bolesnika ima nekrozu, izliv i/ili ascites (Grafikon 7). Ultrazvučni nalaz je pomogao u gradiranju bolesnika, tako da svi ispitanici sa nalazom od I do III stepena pripadaju grupi bolesnika sa blagim AP.



Grafikon 7. Ultrazvučni nalaz kod bolesnika na prijemu

V 3. Analiza parametara krvne slike, biohemijskih markera i inflamatornih biomarkera

Srednje vrednosti i standardne devijacije rezultata ispitivanih parametara krvne slike prikazani su u tabeli 7.

Tabela 7. Deskriptivna statistika parametara iz krvne slike

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
<i>LE</i>	92	4,30	32,40	12,44	5,45
<i>ER</i>	92	3,08	6,52	4,64	0,62
<i>HGB</i>	92	73,00	184,00	134,80	19,73
<i>HCT</i>	92	24,00	56,10	41,09	5,68
<i>TR</i>	92	52,00	633,00	228,51	99,00

U tabeli 8 i 9 su prikazane srednje vrednosti i standardne devijacije rezultata ispitivanih biohemijskih markera odnosno inflamatornih biomarkera.

Tabela 8. Deskriptivna statistika biohemijskih markera

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
<i>AST</i>	92	11,40	1045,00	199,61	240,76
<i>ALT</i>	92	6,20	930,50	202,04	211,69
<i>AST/ALT</i>	92	0,31	3,09	1,21	0,69
<i>AMS</i>	92	62,30	4323,60	1335,99	1027,01
<i>Lipaza</i>	83	44,90	10191,90	2390,04	2289,08
<i>Ca</i>	90	1,61	2,96	2,40	0,21
<i>AMU</i>	41	238,60	69500,00	10287,93	13901,73

Tabela 9. Deskriptivna statistika inflamatornih biomarkera

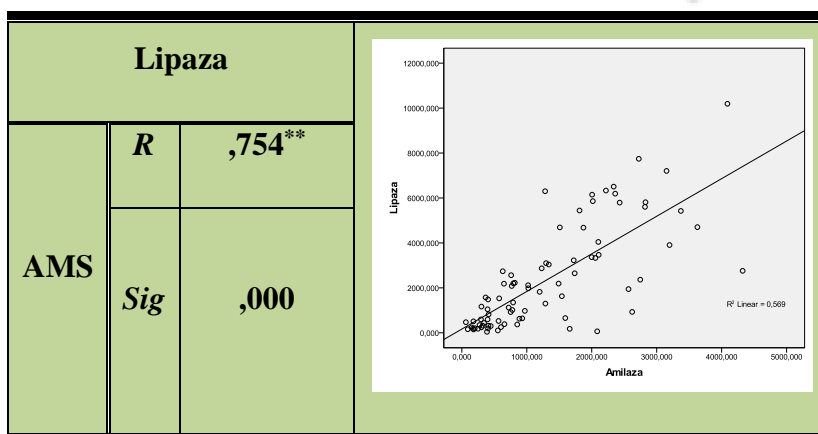
	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
<i>CRP</i>	90	0,80	447,40	61,58	78,86
<i>PCT</i>	85	0,02	52,88	2,78	8,29
<i>Fibronektin</i>	51	183,70	335,35	258,59	36,89

Korelacione analize između posmatranih parametara date su u tabeli 10.

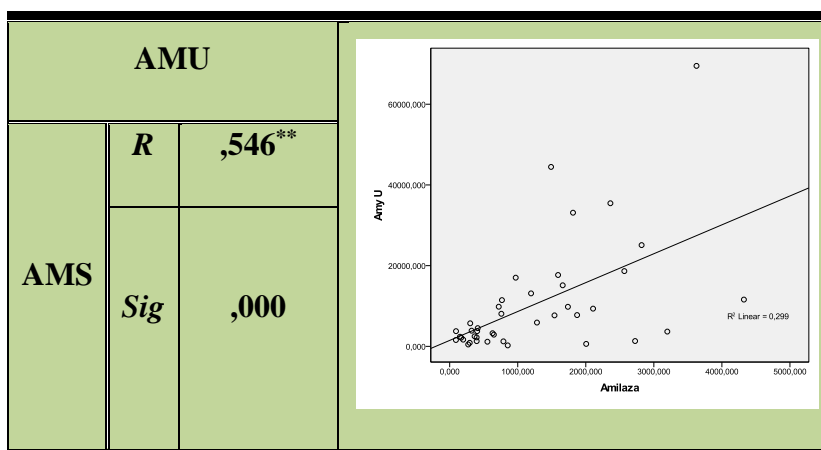
Tabela 10. Korelacione analize

		LE	ER	HGB	CRP	AMS	Lipaza	AMU
LE	Pearson R	1	,371**	,308**	,163	,241*	,154	,068
	Sig		,000	,003	,126	,021	,166	,672
ER	Pearson R	,371**	1	,806**	-,061	-,049	-,094	,100
	Sig	,000		,000	,571	,647	,406	,541
HGB	Pearson R	,308**	,806**	1	-,080	-,035	-,026	,056
	Sig	,003	,000		,454	,743	,815	,726
CRP	Pearson R	,163	-,061	-,080	1	-,129	-,254*	-,173
	Sig	,126	,571	,454		,228	,023	,293
AMS	Pearson R	,241*	-,049	-,035	-,129	1	,754**	,546**
	Sig	,021	,647	,743	,228		,000	,000
Lipaza	Pearson R	,154	-,094	-,026	-,254*	,754**	1	,419**
	Sig	,166	,406	,815	,023	,000		,010
AMU	Pearson R	,068	,100	,056	-,173	,546**	,419**	1
	Sig	,672	,541	,726	,293	,000	,010	

Na osnovu korelacione analize i Pirsonovog koeficijenta korelacije nađena je visoka pozitivna korelacija amilaze u serumu sa lipazom i srednja pozitivna korelacija amilaze u serumu sa amilazama u urinu (grafikon 8-9).

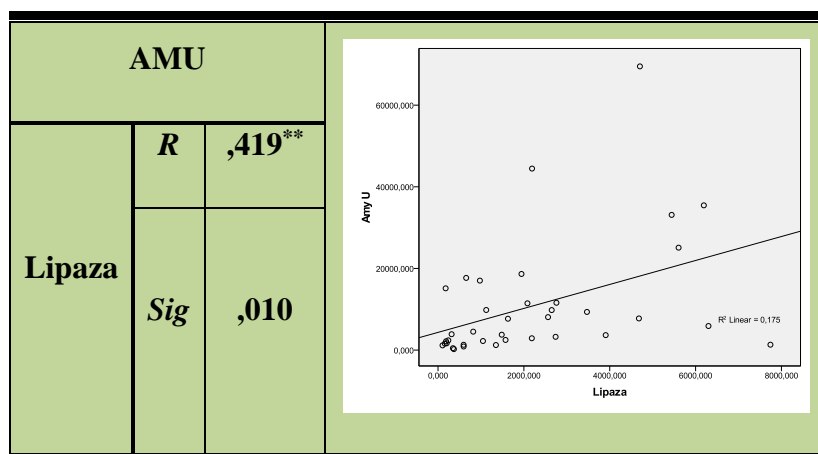


Grafikon 8. Korelacija serumske amilaze i lipaze

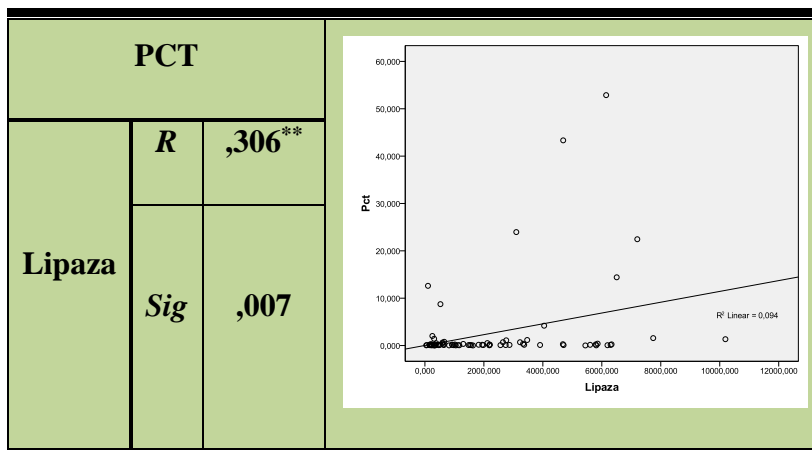


Grafikon 9. Korelacija amilaze u serumu i amilaze u urinu

Takođe je pronađena statistički značajna korelacija lipaze sa AMU i PCT (grafikon 10-11).

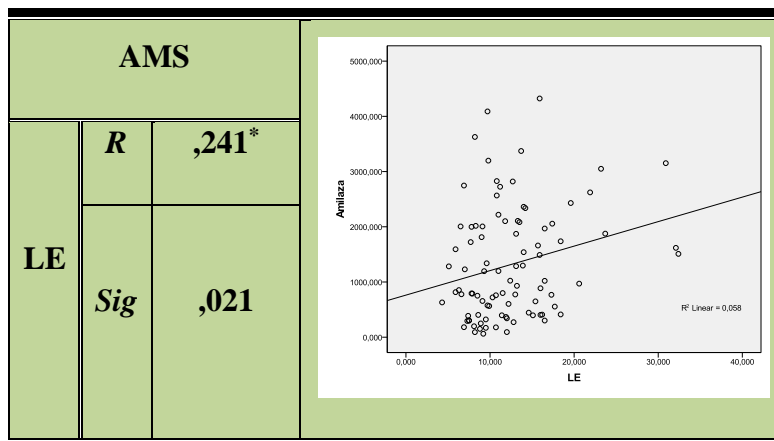


Grafikon 10. Korelacija lipaze i amilaze u urinu

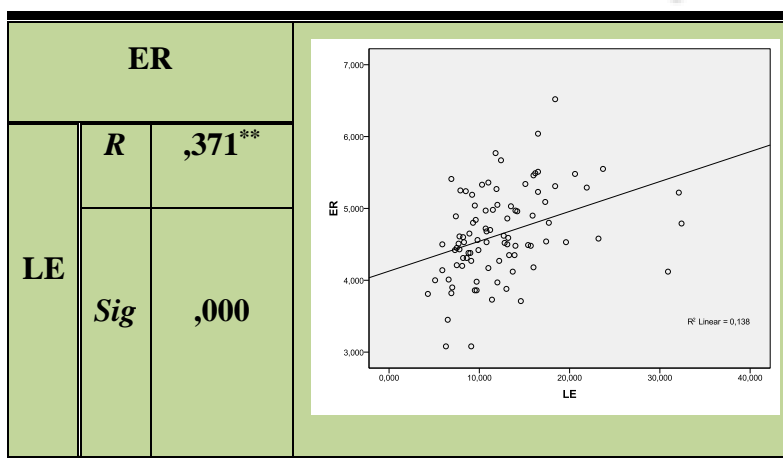


Grafikon 11. Korelacija lipaze i PCT

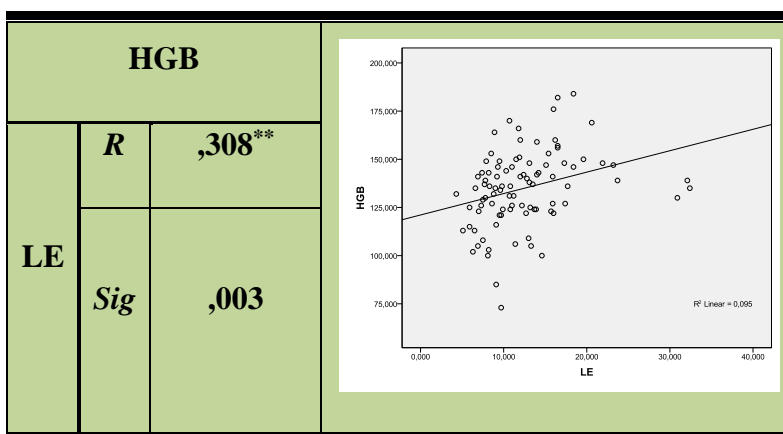
Na osnovu korelacione analize i Pirsonovog koeficijenta korelacije, nađena je pozitivna korelacija broja Le sa amilazama u serumu, kao i sa brojem Er i koncentracijom hemoglobina (grafikon 12-14).



Grafikon 12. Korelacija Le i amilaza u serumu



Grafikon 13. Korelacija Le i Er



Grafikon 14. Korelacija Le i Hgb

Korelaciona analiza pomoću Pirsonovog koeficijenta korelacije, pokazala je da ne postoje značajne korelacije vrednosti plazmatskog fibronektina sa vrednostima CRP i prokalcitonina kod bolesnika sa AP (tabela 11).

Tabela 11. Korelacije fibronektina sa CRP i PCT

		CRP	PCT
Fibronektin	Pearson R	,025	,057
	p	,867	,702
	N	48	47

V 4. Analiza parametara sistema hemostaze

U tabeli 12 prikazane su srednje vrednosti i standardne devijacije parametara sistema hemostaze.

Tabela 12. Deskriptivna statistika parametara sistema hemostaze

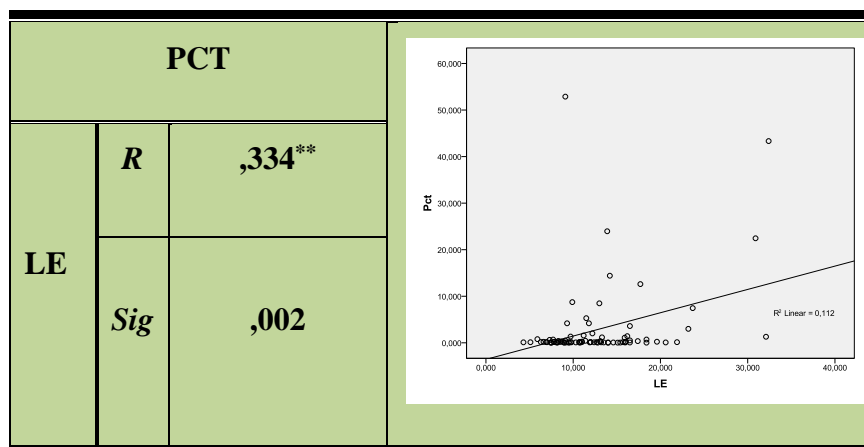
	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
<i>Ddimer 1</i>	92	159,00	5250,00	1124,84	1247,03
<i>Ddimer 3</i>	58	167,00	5212,00	985,43	1191,42
<i>PT 1</i>	90	13,20	118,00	77,89	20,82
<i>PT 3</i>	59	11,20	136,00	78,86	22,22
<i>APTT 1</i>	92	17,10	39,70	25,96	4,11
<i>APTT 3</i>	59	21,40	36,50	27,08	3,55
<i>INR 1</i>	91	0,92	5,00	1,25	0,46
<i>INR 3</i>	59	0,91	4,30	1,27	0,48
<i>Fib 1</i>	92	1,82	9,54	5,55	1,67
<i>Fib 3</i>	79	4,04	13,30	7,10	2,12

Korelacione analize između posmatranih parametara date su u tabeli 13. Na osnovu korelacionih analiza i Pirsonovog koeficijenta korelacije, PCT je u niskoj pozitivnoj korelaciji sa D dimerom 1 i srednjoj pozitivnoj sa INR 3. AMU je u srednjoj negativnoj korelaciji sa PT. D dimer 1 je u visokoj pozitivnoj korelaciji sa D dimer 3. PT 1 je u visokoj pozitivnoj korelaciji sa PT 3, srednjoj negativnoj sa APTT 1 i APTT 3 i srednjoj negativnoj sa INR 1 i INR 3. PT 3 je u srednjoj negativnoj korelaciji sa APTT 1, APTT 3, INR 1 i INR 3. APTT 1 je u srednjoj pozitivnoj korelaciji sa APTT 3, srednjoj pozitivnoj sa INR 1 i niskoj pozitivnoj sa INR 3. APTT 3 je u srednjoj pozitivnoj korelaciji sa INR 1 i INR 3 i srednjoj negativnoj sa Fib 1. INR 1 je u srednjoj pozitivnoj korelaciji sa INR 3. Fib 1 je u niskoj pozitivnoj korelaciji sa Fib 3.

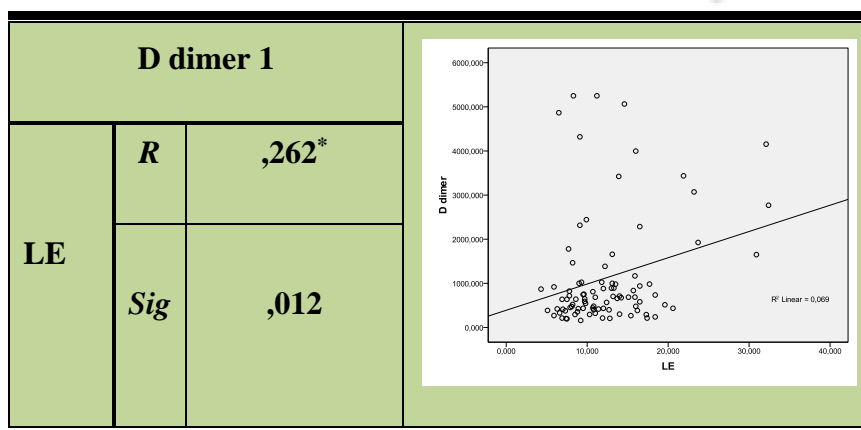
Tabela 13. Korelacione analize svih posmatranih parametara

		AMU	PCT	Ddim 1	Ddim3	PT 1	PT 3	APTT1	APTT3	INR1	INR3	Fib1	Fib3
LE	Pearson R	,068	,334**	,262*	,139	-,377**	-,203	-,115	,138	,161	,568**	,007	,107
	Sig	,672	,002	,012	,304	,000	,126	,273	,300	,129	,000	,947	,350
ER	Pearson R	,100	-,056	-,201	,036	-,128	,114	-,119	,053	-,022	-,026	-,009	,164
	Sig	,541	,615	,058	,791	,234	,395	,262	,693	,841	,847	,932	,154
HGB	Pearson R	,056	-,098	-,218*	,031	-,005	,117	-,141	-,025	-,040	-,036	-,117	,148
	Sig	,726	,373	,038	,822	,964	,383	,179	,850	,706	,787	,268	,197
CRP	Pearson R	-,173	,100	,275**	,352**	-,229*	-,116	-,081	-,121	,106	,041	,355**	,295**
	Sig	,293	,373	,010	,008	,034	,388	,452	,369	,326	,760	,001	,010
AMS	Pearson R	,546**	,142	,175	,190	-,116	-,061	-,049	-,004	-,020	,062	,062	,126
	Sig	,000	,194	,098	,158	,279	,650	,641	,974	,854	,645	,557	,273
Lipaza	Pearson R	,419**	,306**	,164	,060	-,020	,038	-,009	,005	-,040	,098	,062	,055
	Sig	,010	,007	,142	,669	,859	,783	,934	,969	,724	,475	,583	,646

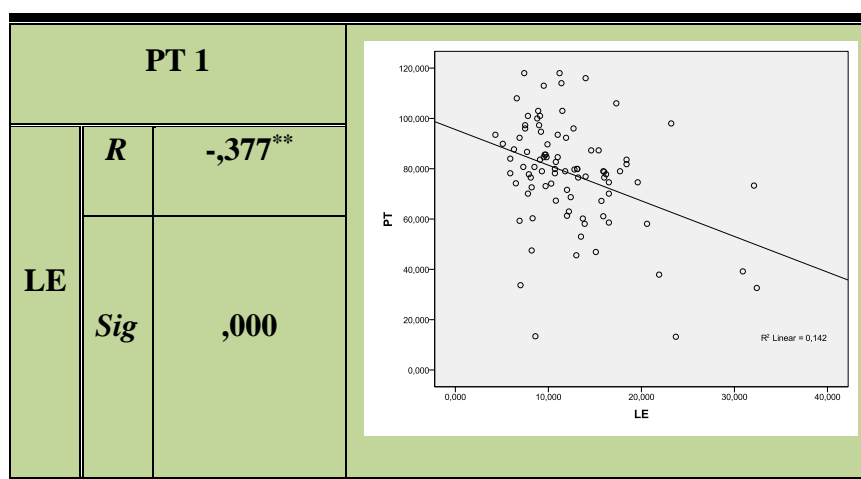
Nađena je pozitivna korelacija broja Le sa PCT, D dimerom 1, PT 1 i INR 3 (grafikon 15-18). Takođe je nađena korelacija vrednosti HGB sa D dimerom 1 (grafikon 19).



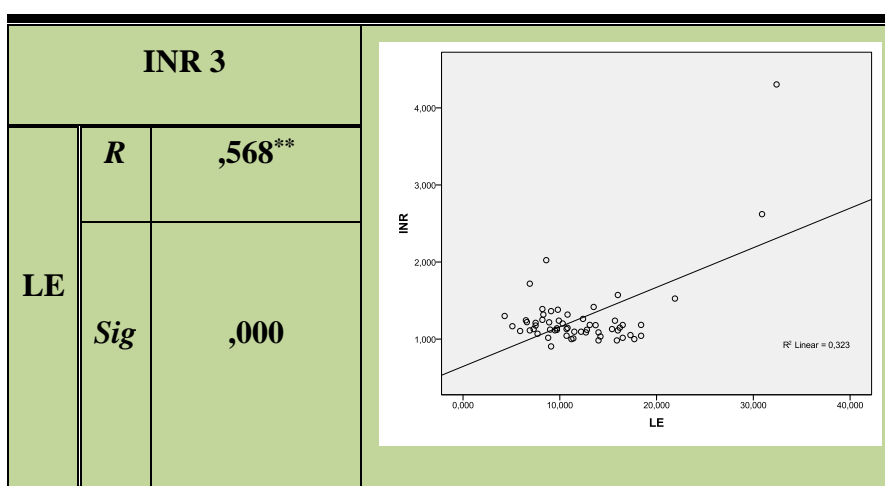
Grafikon 15. Korelacija LE i PCT



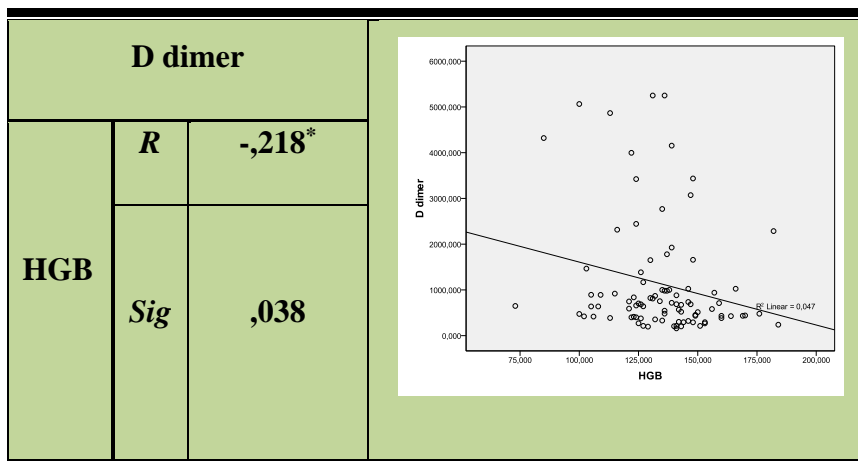
Grafikon 16. Korelacija LE i D dimera 1.



Grafikon 17. Korelacija LE i PT 1.

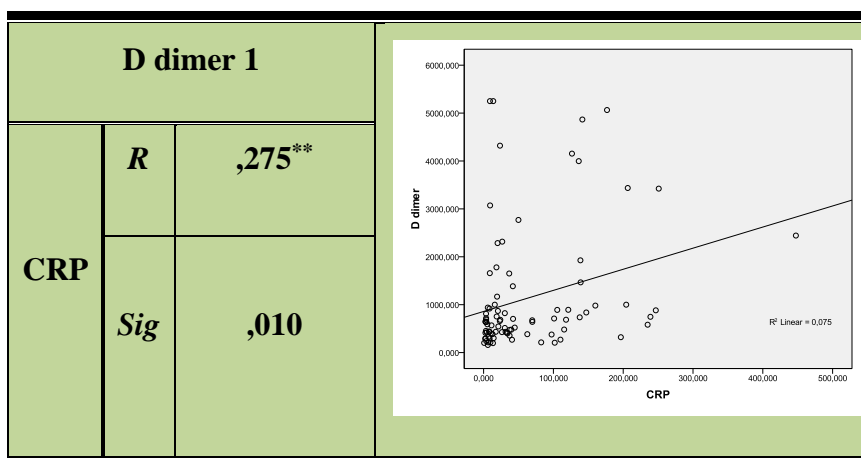


Grafikon 18. Korelacija LE i INR 3.

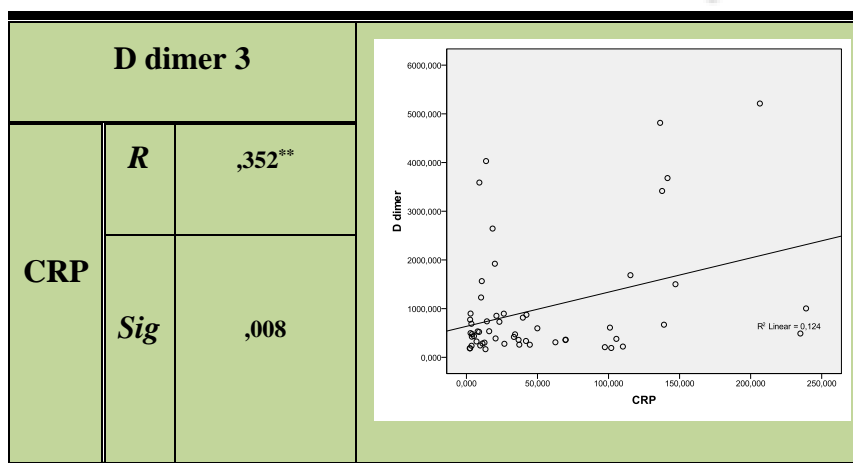


Grafikon 19. Korelacija HGB i D dimera 1

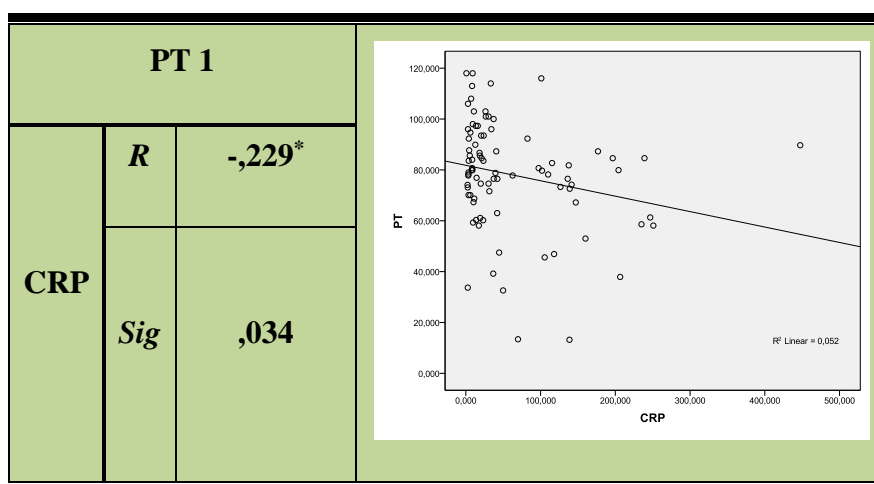
CRP je u niskoj pozitivnoj korelaciji sa Ddimerom 1, srednjoj pozitivnoj korelaciji sa D dimerom 3, niskoj negativnoj sa PT 1, srednjoj pozitivnoj sa fibrinogenom 1, niskoj pozitivnoj sa fibrinogenom 3 i niskoj negativnoj korelaciji sa lipazom u serumu (grafikoni 20-25).



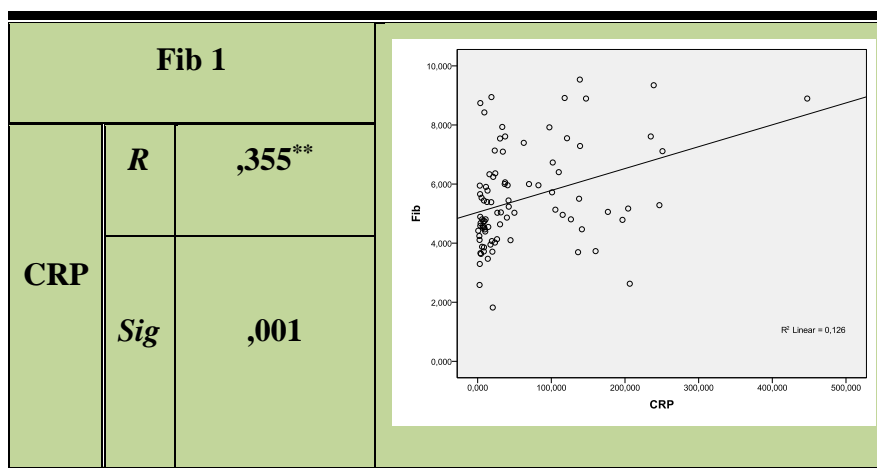
Grafikon 20. Korelacija CRP i D dimera 1.



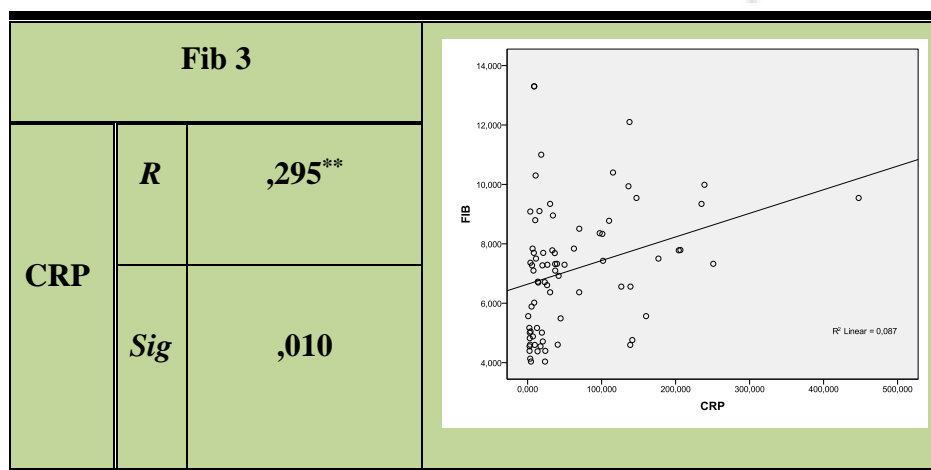
Grafikon 21. Korelacija CRP i D dimera 3.



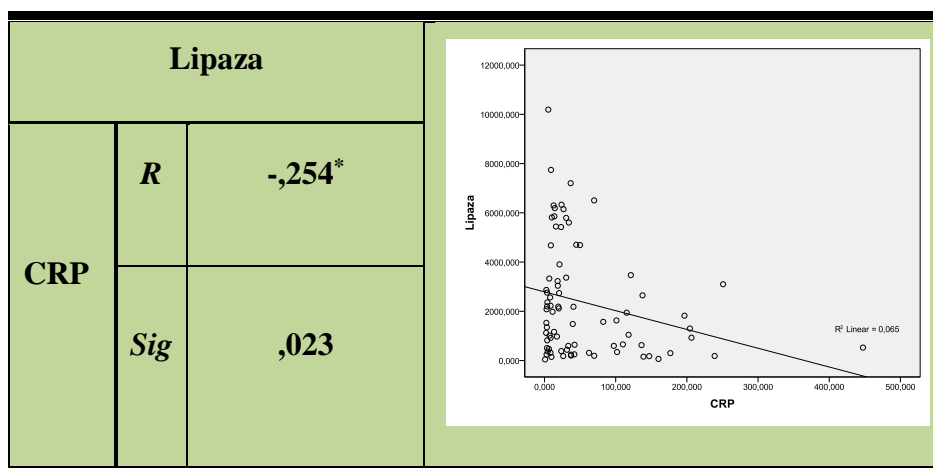
Grafikon 22. Korelacija CRP i PT 1



Grafikon 23. Korelacija CRP i fibrinogena 1



Grafikon 24. Korelacija CRP i fibrinogena 3



Grafikon 25. Korelacija CRP i lipaze

Korelaciona analiza pomoću Pirsonovog koeficijenta korelacije, pokazala je da ne postoje značajne korelacije vrednosti plazmatskog fibronektina sa vrednostima D dimera kod bolesnika sa AP (tabela 14).

Tabela 14. Korelacije fibronektina sa D dimerom

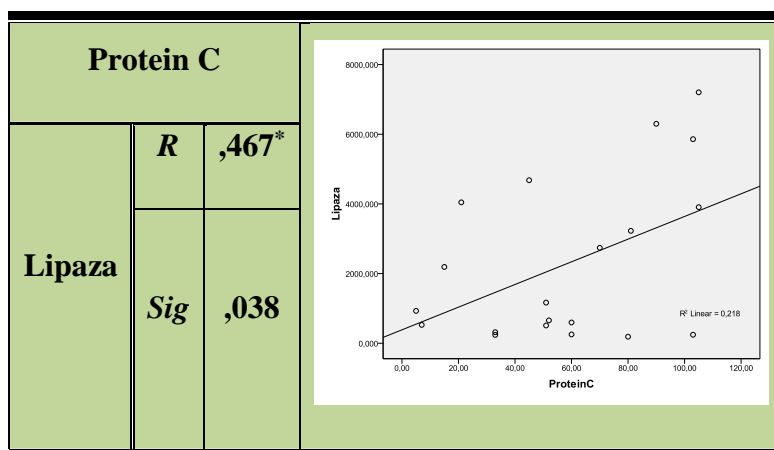
		Ddim1	Ddim 3
Fibronektin	Pearson R	,180	,341
	p	,211	,052
	N	50	33

U tabeli 15 prikazane su srednje vrednosti i standardne devijacije za TAFI i protein C.

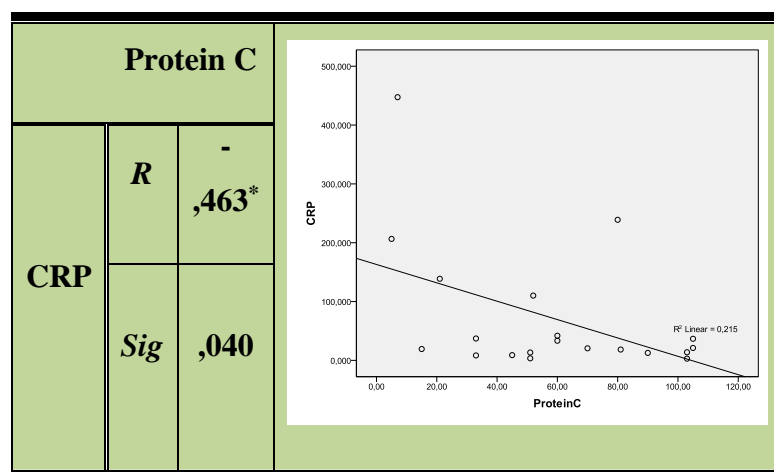
Tabela 15. TAFI i protein C

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
TAFI	80	,06	10,37	4,1599	2,52946
Protein C	22	5,00	105,00	54,5909	33,98551

Korelacijom TAFI i proteina C sa biohemijskim markerima, inflamatornim biomarkerima i parametrima hemostaze verifikovana je samo statistički značajna korelacija proteina C sa lipazom i CRP-om (grafikon 26-27, tabela 16).



Grafikon 26. Korelacija lipaze i proteina C



Grafikon 27. Korelacija CRP i proteina C

Tabela 16. Korelacione analize

		TAFI	Protein C
TAFI	Pearson R	1	-,310
	Sig		,160
Protein C	Pearson R	-,310	1
	Sig	,160	
AMS	Pearson R	-,060	,152
	Sig	,597	,499
Lipaza	Pearson R	-,091	,467*
	Sig	,449	,038
CRP	Pearson R	,184	-,463*
	Sig	,110	,040
PCT	Pearson R	-,166	,050
	Sig	,157	,824
PT 1	Pearson R	,103	,140
	Sig	,374	,534
PT 3	Pearson R	-,082	-,319
	Sig	,557	,228
APTT 1	Pearson R	-,079	,068
	Sig	,484	,762
APTT 3	Pearson R	-,048	,356
	Sig	,733	,176
Ddimer 1	Pearson R	,074	-,019
	Sig	,518	,932
Ddimer 3	Pearson R	,064	-,168
	Sig	,647	,535
Fib 1	Pearson R	-,011	-,137
	Sig	,923	,545
Fib 3	Pearson R	,206	,082
	Sig	,092	,725

Vrednosti parametara krvne slike, biohemijskih markera, inflamatornih biomarkera i parametara hemostaze u odnosu na ultrazvučni nalaz na pankreasu date su u tabeli 17.

Tabela 17. Prikaz analiziranih parametara, markera i biomarkera u odnosu na UZ nalaz pankreasa

	Normalan nalaz I°		Lokalno uvećanje pankreasa II°		Difuzno uvećanje pankreasa III°		Nekroza/ Izliv/ Ascit IV°	
	Srednja vred.	SD	Srednja vred.	SD	Srednja vred.	SD	Srednja vred.	SD
<i>LE</i>	11,27	5,45	13,30	·	10,59	2,82	14,61	5,42
<i>ER</i>	4,54	0,62	4,35	·	4,54	0,53	4,85	0,61
<i>HGB</i>	132,41	18,27	105,00	·	132,67	26,73	140,40	19,43
<i>CRP</i>	43,48	55,02	121,30	·	29,21	36,09	98,38	106,28
<i>AMS</i>	1255,18	1070,16	2107,10	·	1058,51	980,91	1420,14	918,07
<i>Lipaza</i>	2551,43	2395,24	3469,30	·	2091,94	2000,30	2075,30	2254,00
<i>AMU</i>	9022,55	15166,21	9347,00	·	11449,88	14699,64	12826,81	12018,86
<i>PCT</i>	3,90	10,64	1,17	·	0,13	0,08	1,94	4,71
<i>Ddimer1</i>	1047,36	1280,43	893,00	·	568,67	231,06	1367,03	1316,90
<i>Ddimer3</i>	800,64	979,76	-	·	575,71	229,72	1595,80	1489,01
<i>PT1</i>	79,71	22,03	-	·	80,29	19,46	75,99	18,46
<i>PT 3</i>	80,07	24,63	-	·	82,17	19,61	76,57	13,96
<i>APTT1</i>	26,68	4,39	24,70	·	24,92	2,30	25,00	3,89
<i>APTT 3</i>	27,07	3,94	-	·	26,25	1,87	27,89	3,04
<i>INR1</i>	1,29	0,60	1,38	·	1,20	0,24	1,17	0,11
<i>INR 3</i>	1,29	0,58	-	·	1,13	0,07	1,23	0,15
<i>Fib1</i>	5,57	1,58	7,55	·	5,49	1,87	5,53	1,74
<i>Fib 3</i>	6,88	2,16	-	·	7,57	2,96	7,35	1,90

Za poređenje srednjih vrednosti ove 4 grupe koristi se ANOVA. Statistički značajna razlika između grupa postoji u koncentraciji LE i CRP, najveće vrednosti ovih parametara postoje u grupi sa nekrozom, izlivom ili ascitesom (tabela 18).

Tabela 18. Poređenje srednjih vrednosti analiziranih parametara kod pojedinih UZ nalaza

		Suma kvadrata	df	Srednja vred. kvadrata	F	Sig.
LE	Između grupa	241,17	3	80,39		
	Unutar grupa	2401,76	87	27,61	2,912	,039
	Ukupno	2642,93	90			
ER	Između grupa	1,99	3	0,66		
	Unutar grupa	31,74	86	0,37	1,801	,153
	Ukupno	33,73	89			
HGB	Između grupa	2160,60	3	720,20		
	Unutar grupa	33359,55	87	383,44	1,878	,139
	Ukupno	35520,15	90			
CRP	Između grupa	67175,18	3	22391,73		
	Unutar grupa	463715,18	84	5520,42	4,056	,010
	Ukupno	530890,35	87			
AMS	Između grupa	1711679,12	3	570559,71		
	Unutar grupa	89401937,80	87	1027608,48	,555	,646
	Ukupno	91113616,93	90			
Lipaza	Između grupa	5535727,30	3	1845242,43		
	Unutar grupa	412771076,51	77	5360663,33	,344	,793
	Ukupno	418306803,81	80			
AMU	Između grupa	117220581,57	3	39073527,19		
	Unutar grupa	7613102248,16	37	205759520,22	,190	,903
	Ukupno	7730322829,72	40			
PCT	Između grupa	136,89	3	45,63		
	Unutar grupa	5625,69	80	70,32	,649	,586
	Ukupno	5762,57	83			
Ddimer 1	Između grupa	4859747,51	3	1619915,84		
	Unutar grupa	131055658,49	86	1523903,01	1,063	,369
	Ukupno	135915406,00	89			
Ddimer 3	Između grupa	5950717,98	2	2975358,99		
	Unutar grupa	56748418,00	53	1070724,87	2,779	,071
	Ukupno	62699135,98	55			
PT 1	Između grupa	283,85	2	141,93		
	Unutar grupa	36358,94	85	427,75	,332	,719
	Ukupno	36642,80	87			
PT 3	Između grupa	148,98	2	74,49		
	Unutar grupa	27529,13	54	509,80	,146	,864
	Ukupno	27678,10	56			
APTT 1	Između grupa	64,83	3	21,61		
	Unutar grupa	1443,38	87	16,59	1,303	,279
	Ukupno	1508,21	90			
APTT 3	Između grupa	11,14	2	5,57		
	Unutar grupa	715,30	54	13,25	,420	,659
	Ukupno	726,44	56			
INR 1	Između grupa	0,31	3	0,10		
	Unutar grupa	18,28	85	0,22	,477	,699
	Ukupno	18,59	88			
INR 3	Između grupa	0,15	2	0,08		
	Unutar grupa	13,15	54	0,24	,313	,732
	Ukupno	13,30	56			
Fib 1	Između grupa	4,03	3	1,34		
	Unutar grupa	238,98	86	2,78	,483	,695
	Ukupno	243,01	89			
Fib 3	Između grupa	5,25	2	2,62		
	Unutar grupa	344,48	74	4,66	,564	,572
	Ukupno	349,73	76			

V 5. Analiza parametara krvne slike, biohemijskih markera, inflamatornih biomarkera i parametara sistema hemostaze u odnosu na težinu akutnog pankreatitisa

V 5.1. Korelacija između grupa A i B

U tabeli 19 data je korelacija parametara krvne slike između bolesnika A i B grupe. Razlike u vrednostima posmatranih parametara proveravane su t-testom za nezavisne uzorke i analizom varijanse (One-way ANOVA). Na osnovu rezultata t-testa može se zaključiti da statistički značajne razlike između grupa postoje u prosečnim vrednostima LE, ER i HGB (značajno veće vrednosti imaju bolesnici iz B grupe).

Tabela 19. Razlike analiziranih parametara krvne slike između bolesnika A i B grupe

	Grupa	N	Srednja vred.	Std. Devij.	t	p
LE	A	52	11,27	5,31	-2,450	,016
	B	40	14,00	5,31		
ER	A	52	4,49	0,61	-2,732	,008
	B	39	4,83	0,58		
HGB	A	52	130,89	20,17	-2,247	,027
	B	40	139,98	18,10		
HCT	A	52	40,21	5,77	-1,743	,085
	B	40	42,26	5,40		
TR	A	53	211,23	75,63	-1,967	,052
	B	40	251,40	120,63		

Tabela 20 prikazuje rezultate Mann-Whitney U testa, koji je korišćen za ispitivanje razlika u prosečnim vrednostima biohemijskih markera i inflamatornih biomarkera između grupa A i B. Parametar sa statistički značajnom razlikom je CRP ($p < 0,05$).

Tabela 20. Rezultati Mann-Whitney U testa dobijeni poređenjem vrednosti parametara grupa A i B

Parametar	Group	N	Mean	Std.Dev.	Median	Min	Max	Sig
CRP (mg/L)	A	37	51.42	60.17	38.50	2.30	449.10	0.039
	B	32	94.21	99.33	33.40	0.80	239.00	
PCT (ng/ml)	A	31	0.45	0.76	0.18	0.02	52.88	0.343
	B	32	3.02	10.09	0.12	0.02	3.60	
D-dimer 1 (ng/ml)	A	37	1025.68	1273.98	736.00	213.00	5250.00	0.138
	B	33	1344.76	1476.54	582.00	159.00	5250.00	
D-dimer 3 (ng/ml)	A	30	762.87	901.57	777.00	185.00	5212.00	0.174
	B	16	1588.56	1748.14	474.50	167.00	3681.00	
PT 1 (s)	A	36	81.6	21.86	79.45	37.90	113.00	0.406
	B	30	79.78	17.65	83.60	13.40	118.00	
PT 3 (s)	A	31	80	20.43	80.80	56.10	136.00	0.643
	B	17	82.16	20.79	83.90	30.00	111.00	
APTT 1 (s)	A	37	26.79	3.89	25.40	17.10	31.70	0.151
	B	33	25.32	3.14	25.90	20.30	39.70	
APTT 3 (s)	A	31	26.72	3.85	27.40	23.40	32.50	0.327
	B	17	27.42	2.95	26.00	21.40	36.50	
INR 1	A	35	1.34	0.7	1.18	0.99	2.14	0.971
	B	33	1.23	0.23	1.18	0.92	5.00	
INR 3	A	31	1.35	0.64	1.22	0.91	1.57	0.666
	B	17	1.21	0.18	1.15	1.00	4.30	
Fibrinogen 1 (g/L)	A	35	5.74	1.53	5.03	2.63	9.54	0.469
	B	33	5.62	1.82	5.72	1.82	9.35	
Fibrinogen 3 (g/L)	A	30	7.05	2.23	7.32	4.88	12.10	0.364
	B	17	7.64	1.98	7.23	4.04	13.30	

Razlike u vrednosti plazmatskog fibronektina između pojedinih grupa bolesnika ispitivane su t-testom, pri čemu nije nađena statistički značajna razlika između A i B grupe (tabela 21).

U tabeli 22 data je korelacija parametara sistema hemostaze bolesnika grupe A i grupe B. Razlike u vrednostima posmatranih parametara proveravane su t-testom za nezavisne uzorke i analizom varijanse (One-way ANOVA). Na osnovu rezultata t-testa može se zaključiti da statistički značajne razlike između grupa postoje u prosečnim vrednostima D dimera 3 (značajno veće vrednosti imaju bolesnici iz grupe B) i APTT 1 (značajno veće vrednosti imaju bolesnici iz grupe A).

Tabela 21. Razlike vrednosti fibronektina između bolesnika A i B grupe

Grupa	N	Srednja vred.	Std. devijacija	t	p
A	27	262,66	36,59		
B	23	253,15	30,77	0,984	0,330

Tabela 22. Razlike analiziranih parametara sistema hemostaze između bolesnika A i B grupe

	Grupa	N	Srednja vred.	Std. devij	t	p
Ddimer 1	A	52	1027,09	1245,00	-,875	,384
	B	39	1257,67	1253,58		
Ddimer 3	A	42	780,98	935,39	-2,187	,033
	B	16	1522,13	1605,67		
PT 1	A	52	77,71	21,29	-,096	,923
	B	38	78,14	20,44		
PT 3	A	42	78,57	24,70	-,156	,877
	B	17	79,57	15,05		
APTT 1	A	52	26,74	4,20	2,168	,033
	B	40	24,92	3,78		
APTT 3	A	42	27,05	3,86	-,095	,924
	B	17	27,15	2,75		
INR1	A	51	1,29	0,59	,974	,333
	B	40	1,20	0,22		
INR 3	A	41	1,29	0,57	,580	,564
	B	18	1,21	0,16		
Fib1	A	52	5,54	1,54	-,088	,930
	B	40	5,57	1,85		
Fib 3	A	46	6,79	2,06	-1,554	,124
	B	33	7,54	2,15		

U tabeli 23 dat je prikaz vrednosti TAFI i proteina C u odnosu na težinu AP.

Tabela 23. Razlika srednjih vrednosti i standardnih devijacija TAFI i proteina C između bolesnika A i B grupe

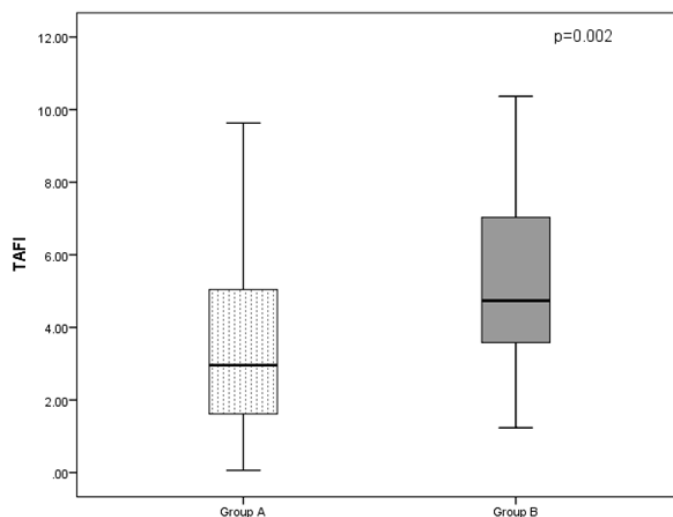
		N	Minimum	Maksimum	Srednja vred.	Std devijacija
A	TAFI	48	,06	9,63	3,4873	2,40997
	ProteinC	14	45,00	105,00	75,4286	22,71467
B	TAFI	32	1,23	10,37	5,1688	2,39755
	ProteinC	8	5,00	33,00	18,1250	10,89479

Tabela 24 pokazuje vrednosti Studentovog t testa za TAFI i protein C između bolesnika A i B grupe. Kod oba parametra postoji statistički značajna korelacija između grupa bolesnika ($p < 0.05$).

Tabela 24. Razlika u vrednostima TAFI i proteina C između bolesnika A i B grupe

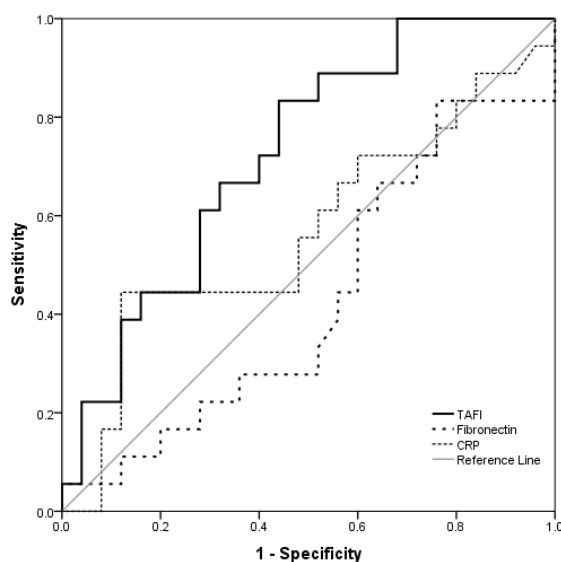
	Grupa	N	Srednja vred.	Std. devijacija	t	Sig
TAFI	A	48	3,4873	2,40997	-3.063	0.003
	B	32	5,1688	2,39755		
Protein C	A	14	75,4286	22,71467	6.660	0.000
	B	8	18,1250	10,89479		

Vrednost TAFI bila je znatno veća ($p = 0,002$) kod pacijenata iz grupe B (Grafikon 28).



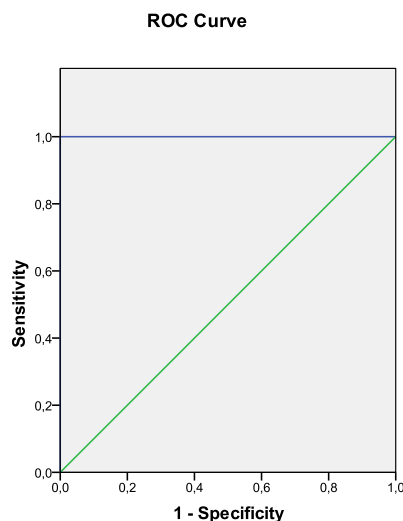
Grafikon 28. Vrednosti TAFI kod pacijenata grupe A i grupe B

Analiza ROC krive u odnosu na upalne biomarkere (fibronektin i CRP) pokazala je da TAFI poseduje najbolju diskriminatorsku sposobnost za složene oblike (umerene i teške) AP (AUC = 0,724, $p = 0,013$), uz osetljivost 83,30% i specifičnost od 56,00% (Grafikon 29).



Grafikon 29. ROC krive za vrednosti TAFI, fibronektina i CRP u evaluaciji AP

Grafikon 30 i tabela 25 prikazuju prognostičku vrednost proteina C u razlikovanju blagog oblika AP za cut off vrednost 39%. Senzitivnost je 100% i specifičnost 100%.



Grafikon 30. Protein C kao prognostički parametar u AP

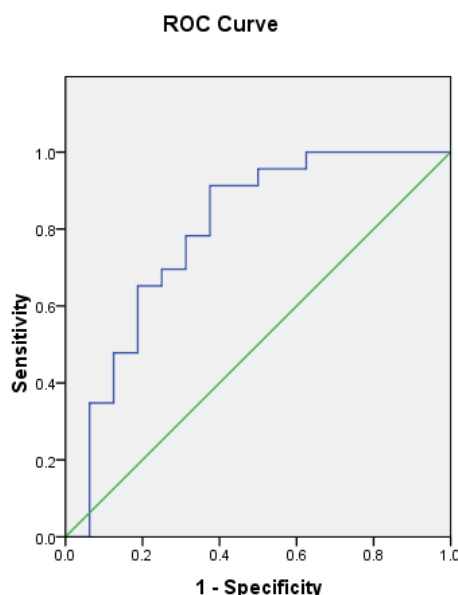
Tabela 25. ROC analiza proteina C kao prognostičkog parametra u AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1,000	,000	,000	1,000	1,000

Predviđanje blagog AP sa jedne strane (grupa A) i umerenog i teškog, sa druge strane (grupa B) na osnovu modela baziranog na binarnoj logističkoj regresiji bilo je uspešno u 75,7%. Korišćenjem Wald stepwise forward metoda, dobijen je model sa CRP, PCT, D-dimer1, D-dimer 3, fibrinogen 1 i fibrinogen 3 parametrima kao prediktorima težine AP, čiji je procenat uspešnog predviđanja 76,9%. Imajući u vidu da mali broj parametara ima prognostički značaj (što je utvrđeno ROC analizom), korišćena je linearna kombinacija odabranih parametara kao prognostički test. Formirana je **BINREG** funkcija:

$$\text{BINREG} = \text{CRP}*(-0.007) + \text{PCT}*(-0.134) + \text{D-dimer1}*0.001 + \text{D-dimer3}*(-0.002) + \text{Fibrinogen1}*0.429 + \text{Fibrinogen3}*0.165 - 1.989$$

ROC analiza daje rezultate prikazane u grafikonu 31. Granična vrednost ove funkcije je 0,0112 zbog maksimalne specifičnosti i osetljivosti na toj vrednosti.



Grafikon 31. ROC kriva linearne kombinacije CRP, PCT, D-dimer 1, D-dimer 3, Fibrinogen 1, Fibrinogen 3 iz logističke regresije kao prognostički test

Na ovaj način, postignuta je preciznost od 79,5% ispravnih klasifikacija. Binarna logistička regresija koja uključuje sve ispitivane parametre daje model koji omogućuje precizno razlikovanje umerenog (grupa II) i teškog (grupa III) AP u ovoj studiji. Kriterijum za razlikovanje težine je funkcija $pr = y / (1 + y)$, gde:

$$y = 0.070 \text{ CRP} + 0.965 \text{ PCT} + 0.004 \text{ D-dimer1} + 0.002 \text{ D-dimer3} - 1.428 \text{ PT1} \\ + 0.394 \text{ PT3} + 5.849 \text{ APTT1} - 9.599 \text{ APTT3} - 171.976 \text{ INR1} + 115.351 \text{ INR3} \\ - 6.756 \text{ Fibrinogen1} - 4.887 \text{ Fibrinogen 3} + 314.552$$

Ako je vrednost funkcije pr manja od 0,5 bolesnik će imati umeren oblik AP; ako je pr jednako ili iznad 0,5 bolesnik će imati težak AP. Koristeći Waldovu metodu dobija se model predviđanja sa vrednostima PCT, Fibrinogen1 i Fibrinogen 3. Analizirajući bolesnike sa dijagnozom teškog AP, može se zaključiti da je 93,8% bolesnika bilo ispravno klasifikovano. Logika predviđanja je ista kao u prethodnom modelu, s tim što se y izračunava sledećom formulom:

$$y = 0.150 \cdot \text{PCT} - 0.893 \cdot \text{Fibrinogen1} - 0.404 \cdot \text{Fibrinogen3} + 4.425$$

Granična vrednost je $y = 0.6052$. Svi bolesnici sa ovom ili većom vrednošću y imaju težak AP.

V 5.2. Korelacija između grupa sa umerenim (II) i teškim (III) akutnim pankreatitisom

Na osnovu rezultata t-testa, nakon analize parametara krvne slike, nije nađena statistički značajna razlika između grupe sa umerenim (II) i grupe sa teškim (III) AP (tabela 26).

Tabela 26. Razlike analiziranih parametara krvne slike između bolesnika grupe II i grupe III AP

	Grupa	N	Srednja vred.	SD	t	p
LE	II	22	13,05	3,62	-1,247	,220
	III	18	15,14	6,78		
ER	II	22	4,84	0,59	,025	,980
	III	17	4,83	0,57		
HGB	II	22	144,32	15,56	1,719	,094
	III	18	134,67	19,96		
HCT	II	22	43,64	4,59	1,850	,072
	III	18	40,56	5,94		
TR	II	22	264,09	133,90	,731	,469
	III	18	235,89	103,79		

Nakon analize biohemijskih markera i inflamatornih biomarkera rezultati t-testa su doveli do zaključka da statistički značajne razlike u grupi B bolesnika postoje u prosečnim vrednostima alkalne fosfataze (ALP) i PCT (tabela 27-28).

Tabela 27. Razlike vrednosti fibronektina između bolesnika grupe II i grupe III AP

Grupa	N	Srednja vrednost	Std. devijacija	t	p
II	13	251,285	18,50181		
III	10	255,582	42,97135	-0,325	0,748

Tabela 28. Razlike analiziranih biohemijskih markera i inflamatornih biomarkera između bolesnika grupe II i grupe III AP

	Grupa	N	Srednja vred.	SD	t	p
Ca	II	22	2,42	0,22	1,711	,096
	III	16	2,30	0,23		
AMU	II	11	10363,84	9326,64	-1,067	,304
	III	5	17124,12	16300,59		
AST	II	22	142,84	247,84	-,229	,820
	III	17	158,41	149,04		
ALT	II	22	147,85	203,48	-1,245	,221
	III	17	236,07	238,67		
AST/ALT	II	22	1,31	0,76	1,757	,087
	III	17	0,92	0,54		
AMS	II	22	1238,59	979,49	-,902	,373
	III	18	1493,32	762,40		
Lipaza	II	19	2093,55	2530,01	,104	,917
	III	14	2015,56	1358,15		
Holesterol	II	22	5,44	1,27	,529	,600
	III	16	5,08	2,82		
Trigliceridi	II	22	1,62	1,02	-,564	,576
	III	16	2,11	3,91		
Glikemija	II	22	7,71	2,65	-,630	,532
	III	17	8,28	3,02		
ALP	II	21	94,30	64,35	-2,142	,039
	III	17	153,99	106,03		
GGT	II	22	201,31	297,15	-,616	,542
	III	17	254,98	229,27		
CRP	II	22	67,70	75,44	-1,420	,164
	III	16	113,28	122,17		
PCT	II	21	0,48	1,14	-2,081	,045
	III	17	3,26	5,99		

Nakon analize parametara hemostaze rezultati t-testa su doveli do zaključka da statistički značajne razlike u B grupi bolesnika postoje u prosečnim vrednostima ALP i PCT D dimera 1, D dimera 3. Značajno veće vrednosti imaju bolesnici iz grupe sa teškim AP (tabela 29).

Tabela 29. Razlike analiziranih parametara sistema hemostaze između bolesnika grupe II i grupe III AP

	Grupa	N	Srednja vred.	SD	t	p
D dimer 1	II	21	862,29	839,52	-2,237	,031
	III	18	1718,94	1505,03		
D dimer 3	II	15	1276,13	1313,39	-2,902	,012
	III	1	5212,00	.		
PT 1	II	22	82,10	18,16	1,419	,165
	III	16	72,69	22,69		
PT 3	II	16	80,89	14,49	1,506	,153
	III	1	58,40	.		
APTT 1	II	22	24,76	2,41	-,285	,777
	III	18	25,11	5,05		
APTT 3	II	16	27,24	2,82	,532	,603
	III	1	25,70	.		
INR 1	II	22	1,17	0,18	-,885	,382
	III	18	1,23	0,26		
INR 3	II	16	1,19	0,15	-1,646	,119
	III	2	1,38	0,20		
Fib 1	II	22	5,08	1,50	-1,902	,065
	III	18	6,17	2,10		
Fib 3	II	20	7,65	2,01	,381	,706
	III	13	7,36	2,43		

Statistički model za razlikovanje umerenog i teškog AP, dobijen binarnom logističkom regresijom, na osnovu svih posmatranih parametara, je prikazan u tabeli 30.

Tabela 30. Binarna logistička regresija u predviđanju teškog AP

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
CRP	-,497	7,645	,004	1	,948	,608
AMU	,000	,017	,000	1	,996	1,000
PCT	19,229	847,590	,001	1	,982	2,244E8
D dimer1	-,055	,967	,003	1	,955	,946
PT 1	-1,957	25,864	,006	1	,940	,141
APTT 1	3,517	56,206	,004	1	,950	33,685
INR 1	-207,208	3990,740	,003	1	,959	,000
Fib 1	4,751	94,102	,003	1	,960	115,722
Fib 3	8,904	188,811	,002	1	,962	7363,242
Constant	259,922	4745,500	,003	1	,956	7,630E112

Iako nijedan od prediktora ne pokazuje statistički značajnu individualnu predikcionu moć, model pokazuje 100% verovatnoće u predviđanju teškog oblika bolesti (tabela 31).

Tabela 31. Prediktivna moć modela dobijenog od svih parametara

Grupa	Predviđeni		
	II	III	Ukupno %
II	8	0	100,0
III	0	3	100,0
Ukupno %			100,0

Ako se formira model od prediktora koji su pokazali značajne razlike na t testu, dobija se rezultat prikazan u tabeli 32. Procenat tačnih predviđanja ovog modela je 73% (tabela 33).

Tabela 32. PCT i D dimer 1 u predviđanju teškog AP

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<i>PCT</i>	1,026	,680	2,273	1	,132	2,790
<i>Ddimer 1</i>	,000	,000	1,547	1	,214	1,000
<i>Constant</i>	-1,339	,572	5,469	1	,019	,262

Tabela 33. Tačnost modela sa PCT i D dimer 1

Grupa	Predviđeni		
	II	III	Ukupno %
II	17	3	85,0
III	7	10	58,8
Ukupno %			73,0

Ako se pogleda pojedinačan učinak ovih prediktora u binarnoj regresiji dobijamo rezultate prikazane u tabeli 34.

Tabela 34. Pojedinačni doprinos posmatranih parametara u predviđanju teškog AP

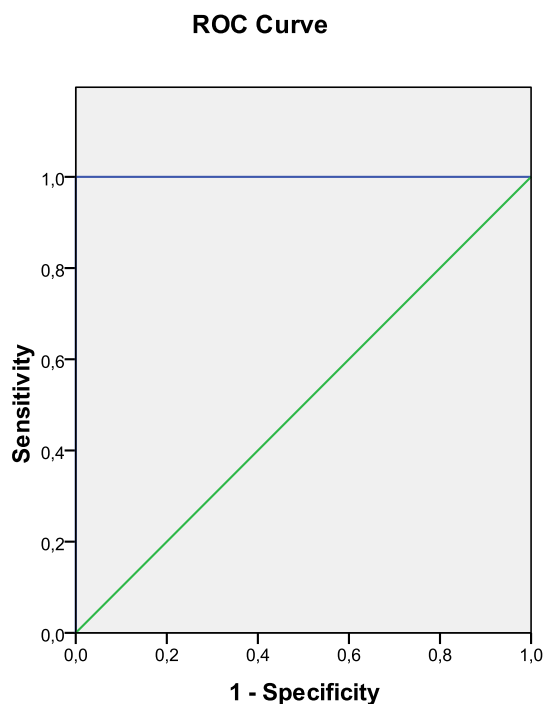
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	% tačnih predikcija
	CRP	0,00	0,00	1,84	1	,175	1,01	
CRP	Constant	-	0,47	2,66	1	,103	0,47	68,8
	AMU	0,00	0,00	1,07	1	,301	1,00	
AMU	Constant	-	0,86	2,82	1	,093	0,24	63,2
	PCT	0,43	0,24	3,12	1	,077	1,54	
PCT	Constant	-	0,40	3,09	1	,079	0,50	68,4
	Ddimer 1	0,00	0,00	3,80	1	,051	1,00	
Ddimer 1	Constant	-	0,50	3,54	1	,060	0,39	66,7
	PT 1	-	0,02	1,86	1	,172	0,98	
PT 1	Constant	1,57	1,42	1,22	1	,269	4,79	63,2
	APTT 1	0,02	0,09	0,09	1	,770	1,03	
APTT 1	Constant	-	2,15	0,15	1	,703	0,44	57,5
	INR 1	1,39	1,61	0,75	1	,387	4,01	
INR 1	Constant	-	1,94	0,92	1	,337	0,15	57,5
	Fib 1	0,34	0,19	3,24	1	,072	1,41	
Fib 1	Constant	-	1,11	3,63	1	,057	0,12	70
	Fib 3	-	0,17	0,15	1	,696	0,94	
Fib 3	Constant	0,07	1,33	0,00	1	,957	1,07	60,6

ROC analizom je utvrđen dijagnostički potencijal posmatranih parametara prilikom dijagnostikovanja umerenog ili teškog oblika bolesti. Rezultati su prikazani u tabeli 35.

Na osnovu ovih rezultata vidimo da nijedan od posmatranih faktora pojedinačno, nema značajnu moć predviđanja teškog oblika bolesti. Ako se u ROC analizu ubaci prediktorski model dobijen od CRP, PCT i parametara sistema hemostaze dobijaju se rezultati prikazani grafikonom 32 i tabelom 36. Za vrednost modela dobijenog od CRP, PCT i parametara hemostaze od 0,5, senzitivnost je 100% i specifičnost 100%. Dakle ovako dobijena predikcija je jednaka već dobijenoj na osnovu modela binarne logističke regresije.

Tabela 35. ROC analiza posmatranih parametara u predviđanju teškog AP

	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
<i>LE</i>	,551	,097	,587	,361	,740
<i>ER</i>	,505	,095	,955	,320	,691
<i>HGB</i>	,374	,091	,174	,195	,552
<i>HCT</i>	,379	,092	,192	,199	,559
<i>TR</i>	,448	,094	,577	,264	,632
<i>CRP</i>	,632	,092	,169	,452	,812
<i>CREA</i>	,571	,095	,460	,384	,758
<i>AST</i>	,660	,091	,089	,482	,838
<i>ALT</i>	,650	,092	,113	,468	,831
<i>AST/ALT</i>	,342	,089	,095	,167	,517
<i>AMS</i>	,624	,089	,183	,448	,799
<i>Lipaza</i>	,571	,104	,489	,367	,775
<i>Holesterol</i>	,364	,096	,156	,176	,552
<i>Trigliceridi</i>	,411	,095	,352	,225	,596
<i>Glikemija</i>	,566	,097	,488	,375	,756
<i>ALP</i>	,739	,081	,012	,580	,899
<i>GGT</i>	,634	,091	,157	,456	,811
<i>AMU</i>	,600	,173	,533	,260	,940
<i>PCT</i>	,674	,090	,069	,496	,851
<i>D dimer 1</i>	,672	,093	,067	,489	,855
<i>D dimer 3</i>	1,000	,000	,104	,000	1,000
<i>PT 1</i>	,418	,095	,391	,232	,603
<i>PT 3</i>	,063	,061	,153	,000	1,000
<i>APTT 1</i>	,516	,099	,860	,323	,710
<i>APTT 3</i>	,406	,124	,759	,163	,649
<i>INR 1</i>	,597	,091	,295	,419	,776
<i>INR 3</i>	,828	,113	,140	,000	1,000
<i>Fib 1</i>	,638	,092	,138	,458	,817
<i>Fib 3</i>	,452	,107	,645	,242	,662



Grafikon 32. Predviđanje teškog oblika AP na osnovu modela

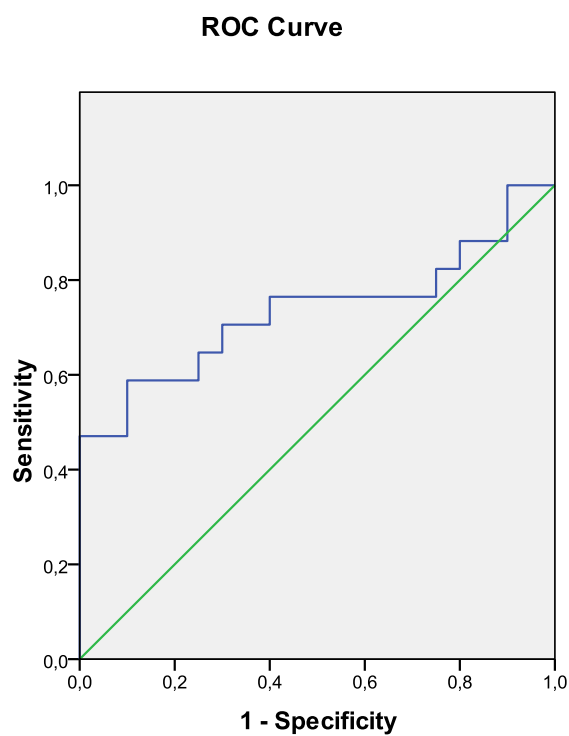
Tabela 36. ROC analiza posmatranih parametara u predviđanju teškog oblika AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1,000	,000	,011	,000	1,000

ROC analiza sa PCT i D dimer 1, koji su pokazali statističku značajnost na osnovu t testa, prikazana je grafikonom 33 i tabelom 37. Za graničnu vrednost 0,53, modela koji je dobijen od PCT i D dimera određenog na prijemu, senzitivnost je 58,8%, a specifičnost 90,0% u razlikovanju umerenog i teškog oblika bolesti. Prediktivna vrednost ovog modela je 75,68% tačnih predikcija, što je bolje nego sama binarna regresija sa 73% (tabela 38).

Tabela 37. ROC analiza PCT i D dimer 1 u predviđanju teškog AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,735	,089	,015	,560	,911



Grafikon 33. PCT i D dimer 1 u predviđanju teškog AP

Tabela 38. Tačnost modela sa PCT i D dimer 1

Grupa	Predviđeni		
	II	III	Ukupno
II	18	2	20
III	7	10	17
Ukupno	25	12	37

U tabeli 39 je prikazan pojedinačan uticaj prediktora u okviru binarne regresije na težinu AP.

Tabela 39. Pojedinačan uticaj vrednosti parametara na predviđanje teškog AP

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	% tačnih predviđanja
CRP	CRP	,008	,003	6,346	1	,012	1,008	
	Constant	-	,408	28,016	1	,000	,116	83
AMU	AMU	2,157						
	Constant	,000	,000	1,235	1	,267	1,000	87,8
PCT	PCT	-	,629	13,966	1	,000	,095	
	Constant	2,352						
Ddimer1	Ddimer1	,008	,030	,070	1	,791	1,008	
	Constant	-	,287	24,100	1	,000	,244	80
PT 1	PT 1	1,410						
	Constant	,000	,000	4,465	1	,035	1,000	79,1
APTT 1	APTT 1	-	,378	25,388	1	,000	,149	
	Constant	1,903						
INR1	INR1	-,015	,013	1,291	1	,256	,986	
	Constant	-,413	,987	,175	1	,675	,661	82
Fib 1	Fib 1	-,072	,071	1,037	1	,308	,931	
	Constant	,428	1,804	,056	1	,812	1,535	80,4
Fib 3	Fib 3	-,138	,646	,046	1	,830	,871	
	Constant	-	,841	2,082	1	,149	,297	80
Fib 1	Fib 1	1,214						
	Constant	,274	,155	3,103	1	,078	1,315	
Fib 3	Fib 3	-	,966	9,491	1	,002	,051	80,2
	Constant	2,977						
Fib 3	Fib 3	,065	,140	,214	1	,643	1,067	
	Constant	-	1,064	3,802	1	,051	,126	83,3
		2,075						

CRP i D dimer 1 imaju statistički značajan uticaj, iako njihove promene vrlo malo menjaju verovatnoću dobijanja teškog oblika AP.

V 5.3. Korelacija između grupe sa teškim (III) i grupe sa blagim i umerenim (I+II) AP

Razlike prosečnih vrednosti parametara ove dve grupe ispitane su t testom. Značajne razlike u prosečnim vrednostima između bolesnika grupe III i bolesnika grupe I+II AP postoje u parametrima LE, CRP i D dimer 1. U sva tri slučaja značajno više vrednosti su zabeležene u grupi teških bolesnika (tabele 40-43).

Tabela 40. Razlike analiziranih parametara i markera između bolesnika grupe III i grupe I+II AP

	Grupa	N	Srednja vred.	SD	Standardna greška
LE	I+II	74	11,76757	4,949280	,018
	III	18	15,14444	6,775234	
ER	I+II	74	4,59878	,621346	,162
	III	17	4,83118	,571455	
HGB	I+II	74	134,97297	19,903860	,953
	III	18	134,66667	19,958781	
HCT	I+II	74	41,23649	5,679875	,655
	III	18	40,56111	5,941988	
TR	I+II	74	227,14865	99,063655	,740
	III	18	235,88889	103,793284	
AMU	I+II	36	9338,45833	1,352391E4	,245
	III	5	17124,12000	1,630059E4	
AST	I+II	74	198,85405	243,221711	,513
	III	17	158,41176	149,039709	
ALT	I+II	74	191,49054	206,001693	,437
	III	17	236,07059	238,674375	
AST/ALT	I+II	74	1,26314	,696248	,062
	III	17	,92228	,544393	
AMS	I+II	74	1270,19865	1061,421146	,404
	III	18	1493,31667	762,401765	
Lipaza	I+II	68	2422,53676	2426,398274	,546
	III	14	2015,56429	1358,147951	
Holesterol	I+II	72	5,12694	1,296128	,926
	III	16	5,08438	2,815493	
Trigliceridi	I+II	72	1,58944	1,069206	,322
	III	16	2,11250	3,914211	
Glikemija	I+II	74	7,49189	2,574786	,272
	III	17	8,28235	3,024739	
Alkal. fosfat	I+II	71	150,43099	134,257204	,919
	III	17	153,98824	106,033856	
GGT	I+II	70	302,67714	369,370088	,613
	III	17	254,98235	229,265393	
CRP	I+II	73	50,77808	62,010566	,004
	III	16	113,28125	122,167105	
PCT	I+II	68	2,66018	8,802572	,793
	III	17	3,25500	5,985903	

Tabela 41. Razlike fibronektina između grupe III i grupe I+II AP

Grupa	N	Srednja vred.	Std. devijacija	t	p
I+II	40	258,966	32,04758		
III	10	255,582	42,97135	0,279	0,782

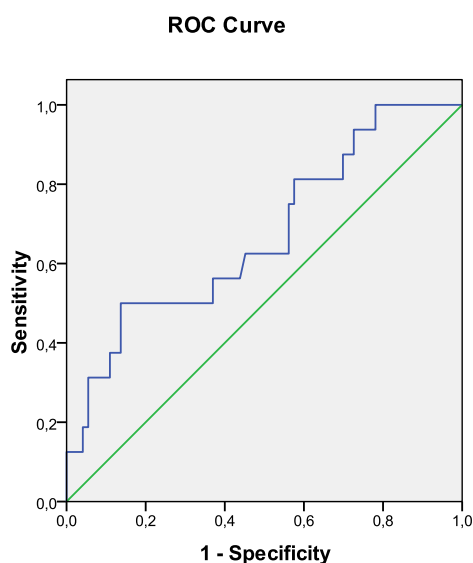
Tabela 42. Razlike analiziranih parametara hemostaze između grupe III i grupe I+II AP

	Grupa	N	Srednja vred.	SD	Standardna greška
D dimer 1	I+II	73	984,72603	1148,678447	,025
	III	18	1718,94444	1505,031267	
PT 1	I+II	73	79,26849	20,408093	,256
	III	16	72,69375	22,688484	
APTT 1	I+II	74	26,20811	3,865256	,311
	III	18	25,10556	5,046312	
INR 1	I+II	72	1,25890	,507201	,832
	III	18	1,23256	,255761	
INR 3	I+II	56	1,26438	,491817	,738
	III	2	1,38250	,202940	
Fib 1	I+II	73	5,38082	1,526655	,074
	III	18	6,16683	2,098122	
Fib 3	I+II	65	7,05809	2,085162	,648
	III	13	7,35669	2,431993	

Tabela 43. Razlike srednjih vrednosti i standardnih devijacija TAFI i proteina C grupe III i grupe I+II AP

		N	Minimum	Maksimum	Srednja vrednost	Standardna devijacija
I+II	TAFI	66	,06	9,63	3,9302	2,52023
	Protein C	16	33,00	105,00	70,1250	25,63559
III	TAFI	14	1,87	10,37	5,2429	2,36479
	Protein C	6	5,00	21,00	13,1667	6,94022

ROC analizom prvo je ispitivana dijagnostička moć svakog analiziranog parametra i markera pojedinačno, pri čemu je utvrđeno da LE, CRP i D dimer 1 imaju statistički značajnu moć dijagnostike teškog oblika bolesti (tabela 44). Za vrednost CRP-a na prijemu 119,7 mg/L senzitivnost u predviđanju teškog AP je 50,0%, a specifičnost 86,3% (grafikon 34, tabela 45). Za vrednost D dimera na prijemu od 817 ng/ml, senzitivnost u predviđanju teškog AP je 66,7%, a specifičnost 68,5% (grafikon 35, tabela 46).



Diagonal segments are produced by ties.

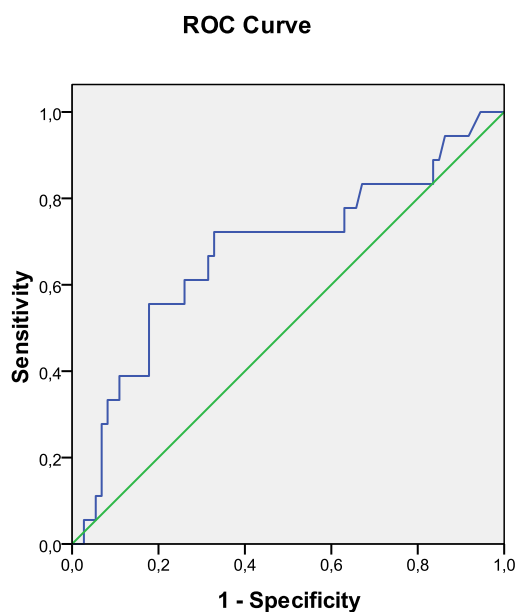
Grafikon 34. CRP kao prognostički parametar u predviđanju teškog AP

Tabela 44. ROC analiza ispitivanih parametara i markera

	Asymptotic 95% Confidence Interval				
	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Lower Bound	Upper Bound
<i>LE</i>	,654	,073	,043	,512	,797
<i>ER</i>	,607	,076	,169	,457	,757
<i>HGB</i>	,501	,078	,992	,348	,654
<i>HCT</i>	,483	,080	,829	,327	,640
<i>TR</i>	,540	,084	,602	,375	,705
<i>CRP</i>	,672	,076	,032	,522	,821
<i>CREA</i>	,548	,079	,547	,393	,704
<i>AST</i>	,501	,072	,988	,361	,641
<i>ALT</i>	,558	,076	,457	,409	,707
<i>AST/ALT</i>	,349	,069	,053	,214	,484
<i>AMS</i>	,612	,064	,143	,486	,738
<i>Lipaza</i>	,520	,073	,815	,377	,663
<i>Holesterol</i>	,424	,085	,347	,257	,592
<i>Trigliceridi</i>	,441	,083	,459	,277	,604
<i>Glikemija</i>	,586	,080	,271	,429	,742
<i>Alkal. fosf.</i>	,582	,072	,298	,440	,724
<i>GGT</i>	,524	,073	,756	,381	,668
<i>AMU</i>	,711	,121	,130	,473	,949
<i>PCT</i>	,633	,076	,091	,484	,782
<i>Ddimer 1</i>	,676	,077	,021	,525	,827
<i>PT 1</i>	,440	,079	,455	,286	,594
<i>APTT 1</i>	,438	,083	,417	,275	,601
<i>INR 1</i>	,545	,075	,559	,397	,692
<i>Fib 1</i>	,594	,086	,217	,427	,762
<i>Fib 3</i>	,535	,088	,692	,363	,707

Tabela 45. ROC analiza CRP u prognozi teškog AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,672	,076	,032	,522	,821

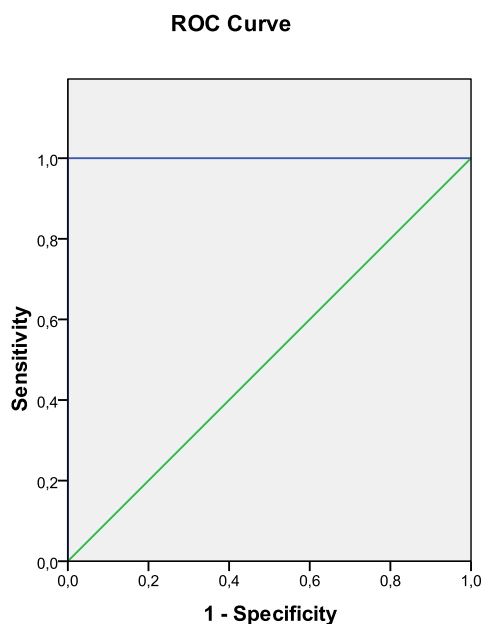


Grafikon 35. D dimer 1 kao prognostički parametar u predviđanju teškog AP

Tabela 46. ROC analiza D dimera 1 u prognozi teškog AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,676	,077	,021	,525	,827

Ako se regresiona funkcija od svih prediktora ubaci u ROC analizu dobijaju se rezultati prikazani grafikonom 36 i tabelom 47. Za graničnu vrednost modela od 0,5 senzitivnost je 100% i specifičnost 100%, dakle predikciona moć je ista kao kod binarne regresije.

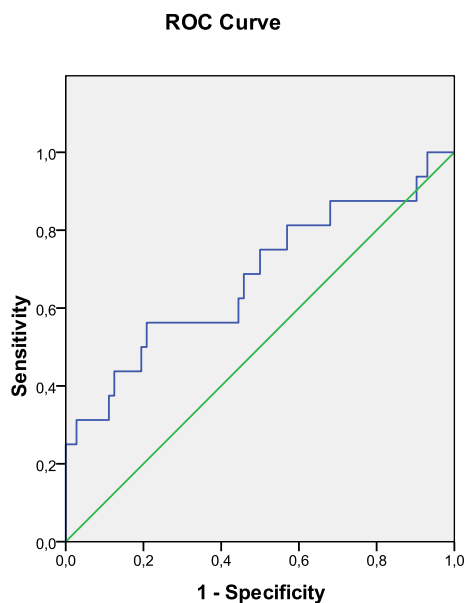


Grafikon 36. Prognostički model za predviđanje teškog AP

Tabela 47. ROC analiza posmatranih parametara u predviđanju teškog AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1,000	,000	,005	1,000	1,000

Ako se u ROC analizu ubace prediktori koji su pokazali značajne razlike na t testu, odnosno CRP i D dimer 1, dobijaju se rezultati prikazani grafikonom 37 i tabelom 48. Za graničnu vrednost ovog modela 0,192, senzitivnost je 56,2%, a specifičnost 79,2% u predviđanju teškog AP. Tačnost ovog modela je 75% tačnih predikcija, što je manje od 85% koliko je bilo u binarnoj regresiji (tabela 49).



Grafikon 37. Predviđanje teškog AP na osnovu CRP i D dimer 1

Tabela 48. ROC analiza CRP i Dimer 1 u predviđanju teškog AP

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,678	,083	,027	,516	,840

Tabela 49. Tačnost CRP i D dimer 1 u predviđanju teškog AP

	Predviđeni		
	I+II	III	Ukupno
I+II	57	15	72
III	7	9	16
Ukupno	64	24	88

Ukoliko se formira model sa svim prediktorima dobijaju se rezultati prikazani u tabeli 50.

Tabela 50. Binarna logistička regresija u predviđanju teškog AP

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<i>CRP</i>	-,326	,850	,147	1	,701	,722
<i>AmyU</i>	,000	,000	,061	1	,805	1,000
<i>APTT</i>	,613	2,568	,057	1	,811	1,846
<i>INRI</i>	18,325	25,628	,511	1	,475	9,092E7
<i>Fib 1</i>	6,427	16,454	,153	1	,696	618,226
<i>Fib 3</i>	-9,409	26,224	,129	1	,720	,000
<i>PCT</i>	-134,784	314,569	,184	1	,668	,000
<i>Ddimer 1</i>	,025	,070	,131	1	,718	1,026
<i>Constant</i>	-14,605	20,145	,526	1	,468	,000

Iako nijedan od prediktora nema statistički značajan prediktorski doprinos, model obezbeđuje čak 96,9% tačnih predviđanja (tabela 51).

Tabela 51. Tačnost predviđanja teškog AP na osnovu modela

Grupa	Predviđeni		
	I+II	III	Procenat tačnih
I+II	29	0	100,0
III	1	2	66,7
Ukupno %			96,9

Ako formiramo regresioni model sa prediktorima koji su pokazali značajne razlike u t testu (CRP i D dimer 1), dobijamo rezultate prikazane u tabeli 52. CRP ima statistički značajan doprinos predikciji težine bolesti. Povećanje njegove vrednosti za jednu jedinicu mere, izaziva povećanje verovatnoće dobijanja najtežeg oblika za 7 promila.

Tabela 52. Predviđanje teškog AP na osnovu CRP i D dimera 1

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
<i>CRP</i>	,007	,003	4,257	1	,039	1,007
<i>Ddimer 1</i>	,000	,000	2,531	1	,112	1,000
<i>Constant</i>	-2,466	,478	26,636	1	,000	,085

Tačnost ovako dobijenog modela u predviđanju teškog oblika bolesti je 85,2% (tabela 53).

Tabela 53. Tačnost predviđanja teškog AP na osnovu CRP i D dimer 1

Grupa	Predviđeni		
	I+II	III	Procenat tačnih
I+II	71	1	98,6
III	12	4	25,0
Ukupno %			85,2

Tabela 54 prikazuje binarnu logističku regresiju kojom su obuhvaćeni parametri TAFI i protein C, kojom se dobija model koji omogućava razlikovanje teškog oblika AP u 100% slučajeva.

Tabela 54. Binarna logistička regresija TAFI i protein C

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	TAFI	-,407	14,777	,001	1	,978	,666
	Protein C	-1,094	2,288	,228	1	,633	,335
	Constant	30,723	77,198	,158	1	,691	2,202E13

Razlike u srednjim vrednostima parametara sve tri grupe određene su analizom varijanse (tabela 55, 56). Značajne razlike u vrednostima posmatranih parametara između grupa, postoje kod LE, ER, HGB, CRP i Ddimer 3.

Tabela 55. Razlike parametara i markera unutar i između svih grupa

		Suma kvadrata	df	Srednja vrednost kvadrata	F	Sig.
LE	Između grupa	216,955	2	108,478	3,836	,025
	Unutar grupa	2516,671	89	28,277		
	Ukupno	2733,627	91			
ER	Između grupa	2,507	2	1,253	3,485	,035
	Unutar grupa	31,648	88	,360		
	Ukupno	34,155	90			
HGB	Između grupa	2735,551	2	1367,775	3,694	,029
	Unutar grupa	32957,753	89	370,312		
	Ukupno	35693,304	91			
CRP	Između grupa	60286,500	2	30143,250	5,272	,007
	Unutar grupa	491717,111	86	5717,641		
	Ukupno	552003,611	88			
AMS	Između grupa	752038,636	2	376019,318	,363	,696
	Unutar grupa	9,209E7	89	1034752,323		
	Ukupno	9,284E7	91			
Lipaza	Između grupa	4776637,135	2	2388318,567	,454	,637
	Unutar grupa	4,156E8	79	5260531,374		
	Ukupno	4,204E8	81			
AMU	Između grupa	2,828E8	2	1,414E8	,721	,493
	Unutar grupa	7,448E9	38	1,960E8		
	Ukupno	7,730E9	40			
PCT	Između grupa	148,610	2	74,305	1,084	,343
	Unutar grupa	5621,011	82	68,549		
	Ukupno	5769,621	84			

Tabela 56. Razlike prosečnih vrednosti parametara sistema hemostaze unutar i između svih grupa

		Suma kvadrata	df	Srednja vrednost kvadrata	F	Sig.
Ddimer 1	Između grupa	8225995,152	2	4112997,576	2,720	,071
	Unutar grupa	1,331E8	88	1512117,462		
	Ukupno	1,413E8	90			
Ddimer 3	Između grupa	2,082E7	2	1,041E7	9,367	,000
	Unutar grupa	6,002E7	54	1111482,088		
	Ukupno	8,084E7	56			
PT 1	Između grupa	818,957	2	409,479	,940	,395
	Unutar grupa	37457,146	86	435,548		
	Ukupno	38276,104	88			
PT 3	Između grupa	478,731	2	239,366	,476	,624
	Unutar grupa	27641,573	55	502,574		
	Ukupno	28120,304	57			
APTT 1	Između grupa	83,335	2	41,668	2,544	,084
	Unutar grupa	1457,809	89	16,380		
	Ukupno	1541,145	91			
APTT 3	Između grupa	2,271	2	1,135	,086	,918
	Unutar grupa	726,218	55	13,204		
	Ukupno	728,489	57			
INR 1	Između grupa	,253	2	,126	,574	,565
	Unutar grupa	19,134	87	,220		
	Ukupno	19,387	89			
INR 3	Između grupa	,149	2	,074	,310	,735
	Unutar grupa	13,223	55	,240		
	Ukupno	13,372	57			
FIB 1	Između grupa	11,696	2	5,848	2,145	,123
	Unutar grupa	239,869	88	2,726		
	Ukupno	251,566	90			
FIB 3	Između grupa	11,195	2	5,598	1,238	,296
	Unutar grupa	339,011	75	4,520		
	Ukupno	350,207	77			

Fisher LSD testom su ispitivane razlike u vrednosti parametara između pojedinih grupa. U vrednostima LE i CRP razlike postoje između grupa I i III. U broju ER razlike postoje između grupa A i B. Kod koncentracije HGB razlike postoje između grupa I i III (tabela 57).

Tabela 57. Fisher LSD test za ispitivanje razlika između pojedinih grupa

Dependent Variable	Tri	Tri	Srednja razlika (I-J)	Std.	Sig.
	grupe(I)	grupe(J)		Greška	
LE	,00	1,00	-1,83	1,35	,179
		2,00	-3,92	1,45	,008
	1,00	,00	1,83	1,35	,179
		2,00	-2,09	1,69	,219
	2,00	,00	3,921368*	1,45	,008
		1,00	2,09	1,69	,219
ER	,00	1,00	-,337448*	,15	,030
		2,00	-,33	,17	,050
	1,00	,00	,337448*	,15	,030
		2,00	,00	,19	,981
	2,00	,00	,33	,17	,050
		1,00	,00	,19	,981
HGB	,00	1,00	-13,30	4,89	,008
		2,00	-3,65	5,26	,490
	1,00	,00	13,30	4,89	,008
		2,00	9,65	6,12	,118
	2,00	,00	3,65	5,26	,490
		1,00	-9,65	6,12	,118
CRP	,00	1,00	-24,22	19,29	,213
		2,00	-69,80	21,67	,002
	1,00	,00	24,22	19,29	,213
		2,00	-45,58	24,84	,070
	2,00	,00	69,80	21,67	,002
		1,00	45,58	24,84	,070

VI Diskusija

Akutni pankreatitis je bolest koja može uzrokovati višestruko otkazivanje organa i/ili smrtni ishod.^{344,345} Stopa smrtnosti od ove bolesti je malo korigovana u poslednjih nekoliko decenija, uprkos napretku u intenzivnom lečenju bolesnika.³⁴⁶ Incidenca akutnog pankreatitisa je u porastu širom sveta, što može biti posledica povećane učestalosti prekomerne težine i sve veće upotrebe alkohola.^{45,347,348}

AP se javlja sa podjednakom učestalošću u oba pola.³⁴⁹ U našoj grupi bolesnika imali smo približno isti broj muškaraca i žena. Što se tiče godišta, rizik od AP progresivno raste sa starijim životnim dobom.³⁴⁹ Prosečna starost je 53 godine dok je u poslednje vreme najveći porast incidence među ženama ispod 35 godina. Prosečna starost naših bolesnika bila je 60,62 godine, odnosno najveći broj je bio u životnoj dobi od 51 do 60 godina. Najveći broj žena je imao između 61 i 70 godina, a muškaraca između 41 i 60 godina, tako da se može zaključiti da žene oboljevaju u starijem životnom dobu u odnosu na muškarce.

Pravovremeno određivanje etiologije akutnog pankreatitisa je važno za pravilno lečenje bolesnika i prognozu bolesti, kao i za sprečavanje recidiva. Žučni kamenci i alkohol su dva najčešća etiološka faktora za nastanak akutnog pankreatitisa i zajedno čine 80% svih uzroka.^{11,345,347,350,359} U našoj grupi bolesnika, 61(66,3%) je imao bilijarni AP, 19 (20,7%) bolesnika je imalo AP izazvan prekomernom upotrebom alkohola, dok je kod 12 (13%) bolesnika, etiologija AP ostala nepoznata. Ovi podaci su u skladu sa savremenim preporukama, da etiologija akutnog pankreatitisa treba biti određena u najmanje 80% slučajeva, dok se ne više od 20% mogu klasifikovati kao idiopatski.⁵ Analizirajući polnu strukturu bolesnika određenih etioloških grupa AP, ustanovili smo da je bilijarni pankreatitis bio češći kod žena, dok je alkoholni bio znatno češći kod muškaraca. AP nepoznate etiologije bio je znatno češći kod žena. Ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature, po kojima je alkoholni pankreatitis češći kod muškaraca, dok su kod žena češći bilijarni AP, autoimuni, ERCP-om uzrokovan AP ili idiopatski AP, naročito kod žena starije životne dobi.^{360,361} Pravovremeno utvrđena etiologija AP je takođe od značaja za dalje planiranje odgovarajućih dodatnih dijagnostičkih procedura koje će omogućiti optimalnu terapiju i samim tim prognozu bolesti.

AP je u više od 85% bolesnika blaga, samo-ograničavajuća bolest, koja ima dobru prognozu. Međutim, teški oblik AP, nekrotizirajući pankreatitis, razvija se u oko 15% (raspon 4-47%) bolesnika sa AP. Jedna trećina ovih bolesnika može imati inficiranu nekrozu i

naknadne komplikacije kao što su sepsa, multiorganska insuficijencija i smrtni ishod.¹⁵² U našoj grupi bolesnika, 56,5 % je imalo blagi oblik AP, sa lakšom kliničkom slikom, bez morfoloških promena na pankreasu viđenih ultrazvučnim pregledom i bez komplikacija od strane drugih organa. AP se kod ovih bolesnika završio se potpunim izlečenjem, bez komplikacija. Od ukupnog broja bolesnika 23,9% je imalo umereni oblik bolesti sa morfološkim promenama na pankreasu registrovanim ultrazvučnim pregledom i MSCT-om, i/ili prolaznim oštećenjem drugih organa, dok je 19,6% bolesnika imalo težak oblik bolesti sa otkazivanjem udaljenih organa. Oni su zahtevali intenzivno lečenje i hirurški tretman, a sedam bolesnika iz ove grupe je egzistiralo.

Analizirajući ove grupe bolesnika oba pola su bila ujednačeno prisutna, što se razlikuje od Australijske studije u kojoj su žene ređe imale težak oblik AP. Takođe, u istoj studiji težak AP je najčešće bio bilijarne etiologije, dok je alkoholni pankreatitis ređe izazivao težak AP. Nađena je negativna korelacija između idiopatskog i teškog AP, ali nije bila statistički značajna.³⁴⁴ Nasuprot tome, studija Barauskasa i saradnika našla je nižu stopu komplikacija, kraći boravak u bolnici i povoljniji tok bolesti kod AP bilijarne etiologije u odnosu na alkoholni AP. Autori ipak smatraju da ovi rezultati mogu biti specifični za geografske regije i određene etničke grupe, i da su potrebne veće studije koje će proceniti uticaj etiologije na težinu AP.¹⁹⁸ I drugi autori opisuju alkoholizam kao etiološki faktor tipičan za teške oblike AP.^{362,363} U našoj grupi bolesnika, kod pankreatitisa alkoholne etiologije dominira težak oblik bolesti, dok u slučaju bilijarnih i idiopatskih pankreatitisa nema značajne razlike u pogledu težine AP. Analizom grupe bolesnika sa teškim AP nije verifikovana statistički značajna razlika u etiologiji bolesti. Što se tiče starosti bolesnika u grupama, u grupi teških bolesnika prosečna starost je bila manja nego u grupi blagih, kako kod žena tako i kod muškaraca.

Dijagnoza akutnog pankreatitisa se postavlja na osnovu anamnestičkog podatka o bolu u truhu i trostrukog i većeg porasta aktivnosti amilaza u serumu, odnosno dvostrukog porasta aktivnosti lipaza u serumu. Svi naši bolesnici imali su bolove u truhu određene lokalizacije. Kod većine su vrednosti amilaza i lipaza bile višestruko povećane. Takođe su višestruko bile povećane vrednosti amilaze u urinu. Srednja vrednost amilaza u urinu je bila 20 puta veća u odnosu na referentnu vrednost. Serumska amilaza je bila u visokoj pozitivnoj korelaciji sa lipazom i srednjoj pozitivnoj korelaciji sa amilazom u urinu. Normalne vrednosti amilaze, uz povećane lipaze nađene su kod 8,7% bolesnika. Od ovih bolesnika 50% je imalo AP bilijarne etiologije i kod njih su se prvi simptomi javili znatno ranije, od 48 do 72 sata pre prijema na

Kliniku. 37,5 % bolesnika je imalo AP alkoholne etiologije, a kod 12,5 % je etiologija bila nepoznata. Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz literature po kojima je serumska lipaza bolji dijagnostički marker u odnosu na serumske amilaze, zbog veće osetljivosti i specifičnosti.³⁶⁴ Za razliku od serumskih amilaza, koncentracija lipaza u serumu raste u roku od 4-8 sati od početka simptoma, dostiže vrh za 24 h i ostaje povišena tokom 1-2 nedelje od početka simptoma.³⁶⁵ Vrednosti amilaze često nisu povišene kod bolesnika sa akutnom egzacerbacijom hroničnog pankreatitisa ili kada AP komplikuje hiperlipidemiju.³⁶⁶ Autori više studija su na osnovu dobijenih rezultata ustanovili da se alkoholom uzrokovani AP može često manifestovati bolom i povraćanjem uz normalne vrednosti amilaze u serumu.^{367,368} Clavien i saradnici smatraju da će bolesnici koji su koristili alkohol i imaju akutni pankreatitis imati normalne vrednosti amilaza ako im simptomi dugo traju pre provere vrednosti amilaza ili ako su imali ranije akutni pankreatitis.¹⁸⁵

Neki istraživači preporučuju simultano merenje serumske amilaze i lipaze, pri prijemu bolesnika sa akutnim bolom u truhu, dok drugi nalaze da dijagnostička tačnost lipaze u serumu nije povećana merenjem i serumskih amilaza.^{369,370} U našoj studiji, normalne vrednosti lipaze uz višestruko povećane amilaze nađene su kod samo 2,2% bolesnika, i to su bolesnici koji su primljeni na Kliniku vrlo brzo, svega nekoliko sati od pojave simptoma. U našoj studiji, vrednost amilaze u urinu, osim dijagnostičkog značaja pokazala je i prognostički značaj kao nezavisni marker. Na osnovu ROC analize amilaza u urinu za cut off vrednost od 7913,8U/L omogućava razlikovanje blagog od umerenog AP, sa senzitivnošću 62,5%, i specifičnošću 76%. Amilaza u urinu u našoj studiji omogućila je identifikovanje teških bolesnika sa efikasnošću od 87,8% što je određeno na osnovu procenta tačnih klasifikacija.

U cilju etiološke dijagnoze i evaluacije AP koristili smo različite vizualizacione metode. Ultrasonografski pregled trbuha je urađen svim bolesnicima. Značaj ultrazvuka u AP odnosi se na mogućnost vizualizacije pankreasa ali i dokazivanju kalkulusa u žučnoj kesi, dilatacije zajedničkog žučnog voda i peripankreasne tečne kolekcije. Ultrazvuk ima 59% osetljivosti za dijagnozu akutnog pankreatitisa ali 96,1% za dijagnozu kamena u žučnoj kesi.³⁷¹ Lankisch i saradnici, preporučuju korišćenje ultrazvuka trbuha, kad god se sumnja na akutni pankreatitis, uz istovremeno određivanje enzima.³⁷²

Na ultrasonografskom pregledu trbuha pankreas će biti urednog nalaza ako je u pitanju blaga upala što znači da i kod postojanja AP ne moraju nastati morfološke promene ultrazvučno vidljive. Međutim, u jednoj trećini obolelih, zbog intersticijalnog edema, parenhim pankreasa

može pokazivati difuzno uvećanje i hipoehogenu teksturu.²⁴⁶ Fokalne loše ograničene intrapankreasne promene mogu se videti u akutnom pankreatitisu. To su područja krvarenja i pankreasne nekroze. Peripankreatične kolekcije tečnosti mogu se videti kao anehogena područja. Slobodnu intraperitonealnu tečnost treba tražiti u Morrisonovom i Douglasovom prostoru.³⁷³ Nakon razvoja akutnog pankreatitisa, intra i ekstraperitonealne tečne kolekcije, mogu se pratiti serijskim ultrazvučnim pregledima. Tečne kolekcije mogu se resorbovati vremenom ili mogu nastati pseudociste. U našoj studiji je kod 47,8 % bolesnika UZ nalaz na pankreasu bio uredan, lokalno uvećanje nađeno je kod 1,1 %, difuzno uvećan pankreas kod 7,6 %, a nekroza, izliv i/ili ascites kod 43,5 % bolesnika. Nalaz na pankreasu bio je u korelaciji sa vrednostima Le i CRP-a, tako da su najveće prosečne vrednosti ovih parametara nađene u grupi sa nekrozom, izlivom i/ili ascitesom.

Ne retko je za pravovremenu dijagnozu i optimalnu evaluaciju bolesnika neophodna dodatna vizualizacija pankreasa i ostalih struktura što omogućava kontrastna kompjuterizovana tomografija. U našoj studiji CT pregled trbuha je indikovao i realizovan kod 53,3% bolesnika. Kod 32,6 % bolesnika kojima je rađen CT pregled, nalaz je bio uredan, dok je kod ostalih bolesnika nalaz CT-a bio u skladu sa UZ nalazima.

Bolesnik koji je egzistirao par dana od prijema imao je na obdukcijom nalazu znake hemoragično nekrotičnog pankreatitisa sa multiplim otkazivanjem organa.

Dijagnoza AP se u 90% slučajeva postavlja vrlo brzo po prijemu, ali se procena težine AP kao i njegov tok i ishod mogu utvrditi u samo 10% obolelih.³⁷⁴ Mogućnost razvoja teških sistemskih komplikacija tokom AP zahteva pravovremenu procenu težine bolesti u cilju optimalnog terapijskog pristupa i korektne prognoze bolesti. Kada je u pitanju blagi oblik AP, potrebno je samo parenteralno davanje tečnosti, analgetika i suportivna terapija.^{2,348,375} Međutim, grupa teških bolesnika, kod kojih je mortalitet i do 30% -50%, treba da bude identifikovana u što ranijem periodu bolesti, zato što zahteva agresivan tretman kako bi se sprečio smrtni ishod.³⁷⁶ Pravilna identifikacija blagog oblika bolesti je takođe potrebna, kako bi se izbegle nepotrebne procedure tokom lečenja.³⁷⁷ Meta analiza Yanga i saradnika pokazala je da su još uvek malobrojne studije pogodnih prediktora najtežih formi akutnog pankreatitisa.³⁷⁸

U cilju adekvatne procene težine AP razmatraju se različiti parametri počevši od kliničkih simptoma i znakova preko biohemijskih markera, vizualizacionih metoda u okviru različitih scoring sistema. Danas ne postoji još uvek idealan parameter ili scoring sistem na osnovu koga

bi se precizno procenila težina i prognoza AP. Do sada preporučeni scoring sistemi zahtevaju analizu velikog broja parametara sa niskim stepenom specifičnosti i osetljivosti, tako da nije moguće pravovremeno prepoznati teške oblike AP.^{76,98,374,378}

U toku evolucije AP početne promene se dešavaju na nivou pankreasnih ćelija gde dolazi do prevremenog aktiviranja pankreasnih enzima, što ima za posledicu vazokonstrikciju, kapilarnu stazu, smanjenu saturaciju kiseonikom, povećanu vaskularnu propustljivost i posledični edem pankreasa. Tokom daljeg procesa u oštećeno tkivo dolazi do migracije leukocita iz kojih se oslobadjaju proinflamatorni citokini, metaboliti arahidonske kiseline, proteolitički i lipolitički enzimi. Proinflamatorni citokini indukuju trombozu sa posledičnom nekrozom tkiva pankreasa.^{76,98} Medijatori zapaljenja mogu prodiranjem u sistemsku cirkulaciju da dovedu do razvoja sistemskog inflamatornog odgovora (systemic inflammatory response syndrome - SIRS) sa posledičnom multiplom organskom disfunkcijom (MODS) i ne tako retkim letalnim ishodom.

U akutnom pankreatitisu broj leukocita obično je povišen, što je posledica gubitka tečnosti iz intravaskularnog prostora i hemokoncentracije, kao i nekroze. Kasnije ovaj porast može ukazati na inficiranu nekrozu ili razvoj apscesa. Leukociti igraju važnu ulogu u progresiji bolesti od lokalnog zapaljenskog procesa u SIRS u teškim AP.^{76,379,380} Poznato je da leukociti migriraju u pankreas pod uticajem hemotaksičnih agenasa u ranoj fazi AP i stepen infiltracije leukocita korelira sa progresijom bolesti.³⁸¹ Prekomerna stimulacija leukocita uključena je u patogenezu teškog AP i leukociti su predlagani kao prognostički marker u AP.³⁸¹ U našoj studiji nađene su statistički značajne korelacije broja Le sa prokalcitoninom, D dimerom na prijemu, protrombinskim vremenom na prijemu i INR-om određenim trećeg dana. Leukociti igraju važnu ulogu u otpuštanju proinflamatornih citokina i uticaju slobodnih kiseonikovih radikala na razvoj acinusne nekroze. Ovi medijatori poznati su kao važni elementi koji dovode lokalnu upalu do sistemskog upalnog odgovora i eventualnog multiplog otkazivanja organa u AP.³⁸² Poznato je da smanjenje leukocitne aktivnosti dovodi do smanjenja težine AP u eksperimentalnom modelu. Stoga leukociti imaju značajan uticaj na patogenezu, progresiju i na kraju težinu AP.^{383,384} U skladu sa ovim nalazima, u našoj studiji, nađene su statistički značajne razlike u prosečnim vrednostima Le između grupa sa blagim i umerenim AP, odnosno značajno veće vrednosti nađene su u grupi sa umerenim AP. Takođe su statistički značajno veće vrednosti Le nađene u grupi teških bolesnika. To znači da broj Le prilikom prijema može pomoći u diferenciranju blagih i teških oblika AP.

Vrednosti hematokrita mogu biti povećane kao posledica hemokoncentracije. Neki autori su našli da je povećanje vrednosti hematokrita na prijemu (preko 44%) značajan pokazatelj težine akutnog pankreatitisa, dok drugi nisu našli značajnu vezu između vrednosti hematokrita na prijemu i težine akutnog pankreatitisa.^{385,386} U skladu sa ovim nalazima, u našoj studiji, statistički značajne razlike između grupa sa blagim i umerenim AP, nađene su u prosečnim vrednostima Er, i HGB, odnosno značajno veće vrednosti imali su bolesnici iz grupe umerenih. Srednja vrednost hematokrita u ovoj grupi bolesnika bila je 42,26%.

Progresija AP najčešće je povezana sa prekomernom aktivacijom inflamatorne kaskade koja vodi razvoju sindroma sistemskog inflamatornog odgovora. Stoga su raznovrsni reaktanti akutne faze zapaljenja (inflamatorni markeri) evoluirali kao prediktori razvitka teških formi AP.

CRP je najčešće korišćen individualni marker za procenu težine AP, zato što je jeftin, široko dostupan i jednostavan za merenje.³⁸⁷ U svojoj studiji, Khanna i sar. nalaze za CRP 100% osetljivosti i 81,4% specifičnosti za otkrivanje pankreasne nekroze.³⁸⁸ Glavni nedostatak CRP-a kao markera je kasniji porast njegove vrednosti (48-72 sata) i njegova nespecifičnost kao markera zapaljenja. Melzi d Eril i saradnici u studiji koja je obuhvatila 31 bolesnika sa AP, nalaze značajnu razliku vrednosti CRP između grupe bolesnika sa teškim, odnosno lakim AP i zaključuju da je CRP bolji marker za procenu težine AP u odnosu na PCT.³⁸⁹ Analiza vrednosti CRP-a u multicentričnoj studiji Raula i saradnika nije pokazala značajne razlike između bolesnika sa lakšim i težim AP, sa komplikacijama ili bez njih, kao ni kod preživelih i onih sa letalnim ishodom.²⁰⁵

Cardoso i saradnici su određivali vrednost CRP u prva 24 sata od prijema u bolnicu. Autori su našli da ovaj parameter ima dobru individualnu prognostičku vrednost za intrahospitalni mortalitet u AP. Nađeno je da granična vrednost od 60 mg/l ima negativnu prediktivnu vrednost od 100%. Ova studija naglašava ulogu CRP u ranoj proceni težine AP, naročito kada se radi o blagoj formi bolesti.³⁹⁰

Pezzili i saradnici su u studiji koja je obuhvatila 31 bolesnika sa AP, 19 lakših i 12 težih, određivali CRP u serumu u prvih 24 sata od početka simptoma.²³² Autori navode da je za vrednosti CRP od 12,8 – 12,9 mg/dl, senzitivnost (u grupi bolesnika sa teškim AP), 60,9%, specifičnost (u grupi bolesnika sa lakšim AP) 89,1% i efikasnost (određena kao procenat uspešnih klasifikacija) 77,6%. U zaključku, autori navode da PCT i CRP imaju znatno veću

specifičnost u detektovanju težine AP u odnosu na serumski amiloid A. Međutim, tačnost i efikasnost CRP-a kao prediktora su značajno više od PCT-a.

U našoj studiji smo određivali vrednost CRP-a prilikom prijema. Srednja vrednost CRP je i pored tako ranog merenja, bila 12 puta veća u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti. Nađena je statistički značajna razlika vrednosti CRP-a između grupa A i B, odnosno značajno veće vrednosti CRP na prijemu imali su bolesnici iz grupe B. U našoj studiji efikasnost CRP kao pojedinačnog prediktora u razlikovanju blagih, u odnosu na umerene i teške oblike AP je 66,30%. Međutim, u detektovanju teških bolesnika, za cut off vrednost CRP 119,7 mg/L, njegova efikasnost kao pojedinačnog prediktora je 83%, senzitivnost je 50%, a specifičnost 86,3%.

Između grupa sa umerenim i teškim AP, nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti CRP, iako su srednje vrednosti ovog parametra dvostruko veće u grupi teških bolesnika, verovatno zbog velike standardne devijacije. Vrednosti CRP su statistički značajno veće u grupi teških bolesnika, u odnosu na grupu blagih i umerenih AP, što omogućava jasno odvajanje grupe najlakših bolesnika, kao i grupe najtežih bolesnika, samo na osnovu vrednosti ovog parametra već pri prijemu.

Brojne studije su ispitivale ulogu prokalcitonina kao ranog indikatora teške forme AP.^{391,392,393} Više od jedne decenije serumski prokalcitonin je dostupan kao rani prediktor razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP.^{202,204,394,395,396} Nivoi PCT u prvih 12 h do 24 h od prijema signifikantno su veći kod bolesnika sa teškim formama AP, koji zatim razvijaju insuficijenciju respiratorne funkcije sa ili bez renalnog oštećenja, u odnosu na bolesnike koji se oporavljaju bez popuštanja pojedinih organa.³⁹⁷ Međutim, određivanje PCT je skupo i zato se ne koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Takođe, je važno da je PCT nespecifični marker infektivnih komplikacija kod kritično obolelih bolesnika, tako da se prilikom tumačenja nalaza moraju isključiti drugi potencijalni izvori infekcije.

U nedavnoj meta-analizi 8 studija, nađena je osetljivost 73 % i specifičnost 87% PCT za razvoj teškog AP. Meta analiza Mofidija i saradnika uključila je 17 studija, koje su prethodno evaluirale PCT kao pojedinačni prediktor razvoja teških formi AP ili kao prediktor razvoja inficirane pankreasne nekroze. Ova meta analiza je pokazala da merenje prokalcitonina u serumu u toku prvih 24 sata može biti značajno u predviđanju ozbiljnosti AP, dok ponavljano merenje ove vrednosti u narednim danima može biti značajno za procenu rizika za razvoj inficirane nekroze pankreasa.¹⁶ Međutim, u meta analizi Mofidija i saradnika nađene su

značajne heterogenosti između ispitanika u pojedinim studijama.³⁹⁸ Melzi d Eril i saradnici u studiji koja je obuhvatila 31 bolesnika sa AP, nisu verifikovali statistički značajnu razliku u PCT-u između grupe bolesnika sa teškim, odnosno lakim AP. Oni su zaključili da je ovakav rezultat verovatno bio u skladu sa odsustvom infektivnih komplikacija kod njihovih bolesnika i da prema tome, prokalcitonin nije pouzdan marker za procenu težine akutnog pankreatitisa bez infektivnih komplikacija. Meta analiza 4 studije Shafiq-a i saradnika zaključila je da se prokalcitonin ne može smatrati dobrim markerom za procenu težine AP.³⁹⁹

Rau i saradnici su u svojoj multicentričnoj studiji došli do zaključka da PCT ne omogućava predviđanje infekcije pankreasa, ali je pouzdan parametar za predviđanje klinički značajne inficirane nekroze, koju će komplikovati MODS i koja će u daljem toku zahtevati operativni zahvat. Autori na kraju zaključuju da je PCT pouzdan parametar za procenu sveukupne prognoze tokom trajanja teškog AP.²⁰⁵

Khann i saradnici su u svojoj studiji našli da postoji 100% osetljivost prokalcitonina za predviđanje otkazivanja organa i smrtnosti, i osetljivost 86,4% za predviđanje teškog AP.³⁸⁸

Srednja vrednost PCT kod naših bolesnika u celom uzorku bila je 55 puta veća u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti. Između grupa A i B nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti ovog parametra. Međutim, između grupa sa umerenim i teškim AP, nađena je statistički značajna razlika u vrednosti PCT. Srednja vrednost ovog parametra u grupi najtežih bolesnika bila je 65 puta veća u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti. Ovi nalazi su u skladu sa studijom Rau-a i saradnika i omogućavaju rano odvajanje bolesnika koji zahtevaju agresivno lečenje. Dakle, PCT kao individualan marker može omogućiti odvajanje najteže grupe bolesnika, kod kojih se može očekivati razvoj MODS-a.

U studiji Pezzillia i saradnika kod 31 bolesnika sa AP (19 lakših i 12 težih) određivana je vrednost PCT u serumu u prvih 24 sata od početka simptoma. Ova studija nalazi da je efikasnost PCT u razlikovanju lakšeg i težeg AP određena na osnovu procenta tačnih klasifikacija 58.2%, za cut off vrednost 0,252 – 0,255 ng/ml. Ovako određena efikasnost PCT je manja od efikasnosti CRP određene u istoj studiji.²³² U našoj studiji, efikasnost PCT, određena na osnovu procenta tačnih klasifikacija je takođe nešto manja u odnosu na efikasnost CRP. Efikasnost PCT je 68,4% u razlikovanju umerenih i teških bolesnika, ali iznosi 80% u klasifikovanju teških bolesnika.

Različite studije su pokazale kontradiktorne rezultate, tako da je klinički značaj određivanja PCT-a u akutnom pankreatitisu i dalje sporan.^{232,396,400,401}

Ipak, dostupni podaci pokazuju da rani prediktori teškog AP, prokalcitonin i CRP, mogu odvojiti bolesnike sa MODS sa ili bez inficirane nekroze, kao što je pokazala multicentrična Evropska studija.²⁰⁵

Plazmatski fibronektin je u različitim studijama ispitivan kao inflamatorni marker od značaja za potvrdu septičnog stanja. Autori su došli do zaključka da smanjenje koncentracije plazmatskog fibronektina treba povezati sa sepsom. Shodno tome, procenjivana je njegova potencijalna vrednost kao dijagnostičkog markera sepse u kliničkoj praksi.^{237,238,239,240,402-407} Martin i saradnici su upoređivali nivo plazmatskog fibronektina kod 113 bolesnika sa kliničkim i mikrobiološkim znacima sepse i dobijene rezultate upoređivali sa kontrolnom grupom bolesnika. Od 113 bolesnika u ovoj studiji, samo 43 je ispunilo u potpunosti kliničke kriterijume sepse. Mikroorganizmi su se mogli izolovati u 37 bolesnika dok su ostali bolesnici bili febrilni i nisu potpuno ispunjavali kriterijume za sepsu. Statistički značajna razlika u srednjim vrednostima plazmatskog fibronektina između klinički septičnih bolesnika i ostalih potvrdila je da se plazmatski fibronektin ponaša kao negativni reaktant akutne faze, pokazujući niske vrednosti u septičnih bolesnika, u poređenju sa zdravim ispitanicima i bolesnicima sa različitom neinfektivnom patologijom. Niska srednja vrednost plazmatskog fibronektina i visoka proporcija uzoraka plazme sa nemerljivim vrednostima plazmatskog fibronektina (30% bolesnika) zabeležena je u klinički septičkih bolesnika u odnosu na druge grupe što ukazuje na moguće korišćenje plazmatskog fibronektina kao markera sepse. Nalaz ekstremno visokih vrednosti plazmatskog fibronektina kod dva bolesnika sa sepsom (kultura je bila pozitivna) je uticao na statističke analize. Autori zaključuju da određivanje plazmatskog fibronektina, zajedno sa ostalim kliničkim i specifičnim imunološkim i biohemijskim markerima, koji se mogu lako utvrditi, može pomoći u brzom dijagnostikovanju sepse.

U našoj studiji plazmatski fibronektin je određivan kod 50 bolesnika (54% iz grupe A i 46% iz grupe B). Od ukupnog broja ispitanika iz grupe B bilo je 10 sa teškim AP kojima je određen plazmatski fibronektin). Nisu nađene statistički značajne razlike u vrednosti ovog parametra između pojedinih grupa bolesnika. Razlog za ovakve rezultate može biti taj što je većina bolesnika sa bilijarnim AP, kod koga je često prisutan i reaktivni hepatitis i holestaza. Naime, visoke vrednosti plazmatskog fibronektina mogu se naći i u holestazi zbog nedostataka njegovog uklanjanja (retrogradna cirkulacija) ili pojačane sinteze usled stresa kome su izloženi hepatociti. Sa tim u vezi vrlo visoke vrednosti plazmatskog fibronektina su nađene kod teških bolesnika sa bilijarnim AP.²³⁷

Pupek i saradnici, u studiji 130 gerijatrijskih bolesnika, navode da se vrednosti plazmatskog fibronektina menjaju u zavisnosti od godina starosti, kao i broja prisutnih komorbiditeta. Potrebne su kompleksnije studije, sa većim brojem bolesnika koje bi procenile pravu ulogu plazmatskog fibronektina u dijagnostikovanju teškog AP.⁴⁰⁸

U AP oslobađanje proinflammatoryh medijatora u cirkulaciju ne dovodi samo do SIRS-a već može uticati i na proces hemostaze.⁴⁹ Oslobođeni inflamatorni medijatori utiču na hemostazu dovodeći do brze aktivacije koagulacije, sa posledičnom globalnom ili delimičnom iscrpljenošću fizioloških antikoagulantnih sistema. Interakcija između sistema inflamacije i hemostaze javlja se na nivou svih komponenti, uključujući vaskularni endotel, trombocite, plazmatsku kaskadu koagulacije, fiziološke antikoagulantne puteve i fibrinolitičku aktivnost. Tokom upalnog odgovora, medijatori upale, posebno proupalni citokini, igraju ključnu ulogu u efektima na sistem hemostaze.^{409,410} Upalni medijatori izazivaju poremećaje u nizu mehanizama uključujući disfunkciju endotelnih ćelija, povećanu aktivaciju trombocita, tkivnim faktorom (TF) posredovanu aktivaciju plazmatske koagulacijske kaskade, oslabljenu funkciju fizioloških antikoagulantnih puteva i potiskivanje fibrinolitičke aktivnosti. Sa druge strane i sistem hemostaze deluje na inflamatorne agense. Tako fibrinogen i fibrin stimulišu ekspresiju proinflammatoryh citokina (TNF α , IL-1 β) na monocitima i hemokinima (IL-8, MCP-1), endotelnim ćelijama i fibroblastima.⁴¹¹

Poremećaji koagulacije u AP kreću se u rasponu od lokalizovane intravaskularne tromboze do diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK).⁹² S obzirom, na tesnu povezanost ovih mehanizama, u našoj studiji smo pored parametara inflamacije CRP i PCT, određivali i vrednosti parametara hemostaze.

Koagulacioni poremećaji u AP mogu se manifestovati različitim intenzitetom, od okultnih do klinički manifestnih krvarenja. Težak AP karakteriše potrošna koagulopatija i povećana fibrinoliza. U stanju produženog SIRS-a troše se prirodne anti koagulantne supstance, što doprinosi daljoj aktivaciji koagulacione kaskade. Dolazi do povećanog stvaranja trombina, fibrinskih formacija i potrošnje faktora koagulacije. Studije su pokazale da su komplikacije vezane za poremećaj hemostaze jedan od razloga za tako visoku stopu smrtnosti u bolesnika sa AP. Uprkos činjenici da brojni eksperimentalni dokazi sugerišu važnu ulogu sistema koagulacije u akutnom pankreatitisu, studije o kliničkom značaju parametara koagulacijskog sistema u predviđanju pankreatitisom izazvanih komplikacija su još uvek retke.

Koagulopatija sa dekompenzovanom intravaskularnom koagulacijom (DIK) nije tako česta međjutim, mnogo češće promene su u sistemu hemostaze koje karakteriše takozvani kompenzovani DIK. Vrednosti DIK parametara i trombin-antitrombin kompleksa prilikom prijema povezane su sa lošom prognozom AP. Poznato je da se aktivacija koagulacijske kaskade javlja u ranoj fazi akutnog pankreatitisa.⁴¹² D-dimer se može koristiti kao potencijalni marker težine AP. Nivo D-dimera prikazuje formiranje fibrina i lizu, i korelira sa ozbiljnošću stanja bolesnika.^{103,413,414} Prekomerno aktiviranje sistema hemostaze, koje odražava povećanje vrednosti D-dimera je negativan prognostički faktor.⁴¹⁵ Studije su pokazale značajno različite vrednosti D-dimera u bolesnika sa AP, sa komplikacijama ili bez njih.⁴¹⁶ Četvorostruki porast D-dimera, koji inače ukazuje na pojavu fibrinolize, pokazao se kao marker komplikovanih AP.⁴¹⁷ U slučajevima teških AP, bolesnici koji nisu preživeli imali su znatno više vrednosti D-dimera od preživelih.⁴¹⁶ Radenkovic i saradnici navode D-dimer kao novi marker za predviđanje insuficijencije organa sa osetljivošću od 90% i negativnom prediktivnom vrednošću 96%, pri cut-off vrednosti 414.00 ug / L.⁴¹⁶ Takođe je utvrđeno da vrednost D-dimera u AP dobro korelira sa APACHE II skorom i vrednostima CRP.⁴¹⁸ Prema Papachristou i Whitcombu D-dimer može biti jednostavan, koristan i jeftin marker za ranu prognozu teškog AP.⁴¹⁹ Ke i saradnici u studiji 173 bolesnika, kod kojih je D dimer određivan pri prijemu, zaključili su da ovaj marker nije dovoljan individualni prediktor težine AP.⁴²⁰

U našoj studiji nađena je statistički značajna razlika vrednosti D-dimera određenog 3. dana po prijemu, između grupa A i B. Takođe su nađene značajno više vrednosti D- dimera 1. i 3. dana kod bolesnika sa teškim oblikom bolesti u odnosu na one sa umerenim AP. D dimer određen 1. dana u grupi teških bolesnika bio je 7.5 puta veći u odnosu na referentne vrednosti, a D dimer određen 3. dana kod bolesnika koji je završio letalno, bio je povećan 23 puta. Vrednosti D dimera su bile statistički značajno veće u grupi teških bolesnika u odnosu na grupu blagih i umerenih AP. D dimer se pokazao kao statistički značajan parametar za određivanje teških bolesnika već pri prijemu, pri vrednosti od 817 ng/ml senzitivnost je 66.7%, a specifičnost 68.5%.

Ovaj nalaz takođe ukazuje na D dimer kao potencijalni rani prediktor težine AP, koji jasno može odvojiti najteže bolesnike, ujedno je jednostavan za određivanje i jeftin. Bošković i saradnici su takođe u studiji 36 bolesnika sa AP našli da D-dimer može biti jednostavan klinički prediktor težine AP.⁴¹⁸

Studija Badhala i saradnika pokazala je visoke vrednosti fibrinogena i D-dimera u akutnom pankreatitisu.⁹² Srednja vrednost D dimera bila je značajno veća kod bolesnika koji su umrli u odnosu na one koji su preživeli. Ova studija, nije našla statistički značajnu razliku vrednosti protrombinskog vremena, trombinskog vremena i APTT u odnosu na težinu AP. Autori zaključuju da poremećaji koagulacije u AP, zbog akutnog upalnog odgovora, rezultiraju potenciranjem fibrinolize, aktivacijom i nishodnom regulacijom prirodnih antikoagulansa.

Srednje vrednosti fibrinogena kod naših bolesnika bile su povećane u odnosu na gornju granicu referentne vrednosti u svim grupama, mada nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima između pojedinih grupa. Vrednosti PT, APTT i INR bile su u granicama referentnih vrednosti.

Radenković i saradnici su pokazali da je kod bolesnika sa AP, značajno produženo protrombinsko vreme, dok nije bilo značajnog odstupanja vrednosti parcijalnog tromboplastinskog vremena.⁴¹⁶ Iako ova merenja pokazuju rane hemostatske poremećaje u AP, njihov značaj u predviđanju ishoda je ograničen i inferioran u odnosu na druge parametre, kao što su D-dimer ili antitrombin.⁹⁸

Analizom posmatranih parametara pokušali smo da pronađemo značajne faktore koji utiču na težinu bolesti, kao i jačinu i pravac njihovog uticaja. Takođe smo predložili rani skrining metod za detekciju teškog AP, kombinovanjem različitih markera. Statističkom analizom svih posmatranih parametara u našoj studiji (PCT, CRP, PT 1, PT 3, APTT 1, APTT 3, INR 1, INR 3, D-dimer 1, D-dimer 3, fibrinogen 1 i fibrinogen 3), dobijen je regresioni model sa značajnim procentom uspešnog predviđanja težine AP od 80.8% bolesnika iz uzorka.

Logističkom regresijom odabranih parametara, koji su na t testu pokazali značajnu statističku razliku (CRP, D-dimer 3, i APTT) kao prediktorima, dobijen je model koji omogućava razlikovanje blagog AP sa tačnošću od 73.2%. ROC analiza sa kombinacijom ispitivanih parametara pokazuje tačnost predviđanja od 84,6%. ROC analiza sa 3 odabrana parametra daje model koji omogućava razlikovanje blagog AP sa tačnošću od 71,4%. Mogućnost predviđanja težine AP na osnovu inflamatornih markera i parametara hemostaze, ukazuje na značaj ranih poremećaja u sistemu hemostaze i uzajamni uticaj sistema inflamacije i hemostaze.

U grupi bolesnika sa teškim AP binarnom logističkom regresijom, kojom su uključeni svi posmatrani parametri, dobija se model koji omogućava tačno razlikovanje težine AP na posmatranom uzorku. Binarna logistička regresija sa PCT i D-dimerom 1, koji su t testom

pokazali statističku značajnost, daje model koji omogućava razlikovanje najtežih pacijenata sa tačnošću od 73 %. ROC analiza ovih parametara pokazuje savršenu moć predviđanja, dok je u drugom slučaju, odnosno sa dva posmatrana parametra procenat 75,68%. Ako se posmatra grupa teških bolesnika u odnosu na grupu blagih i umerenih, regresioni model omogućava 96,9% tačnih predviđanja. Određivanjem samo CRP i D dimera tačnost modela je 85%. Dakle, interesantno je da se istovremenim merenjem inflamatornih markera i parametara hemostaze, dobija model koji sa sigurnošću omogućava klasifikovanje najtežih bolesnika, bez obzira na njihov pojedinačni doprinos. Razlog za to su svakako njihove interkorelacije i činjenica da ova dva sistema deluju jedan na drugi.

Trombin aktivirajući inhibitor fibrinolize (TAFI) je plazmatska prokarboksipeptidaza koja deluje kao regulatorni protein koagulacija/fibrinoliza ravnoteže, kao i upale i aktivnog trombin/ trombomodulina sa površine endotelnih ćelija.^{421,422} Uzimajući u obzir njegovu jedinstvenu biohemijsku aktivnost, može se pretpostaviti da TAFI osim u suzbijanju fibrinolize, značajno utiče na inflamaciju tokom AP. TAFI je sada prepoznat kao drugi fiziološki supstrat za trombin/trombomodulin kompleks. Preko aktivacije proteazom aktiviranih receptora na monocitima, glatkim mišićnim ćelijama i endotelnim ćelijama, trombin može delovati kao antiinflamatorni molekul, obezbeđujući direktnu vezu između koagulacije i upale.⁴²³ Ova dvostruka funkcija u regulisanju hemostaze i upalnih procesa čini TAFI zanimljivim proteinom u patofiziologiji AP.

Studija Saylira i saradnika imala je za cilj ispitivanje TAFI kao pokazatelja upale, kao i mogući odnos sa kliničkim i radiološkim parametrima u AP. U ovom istraživanju, u koje je bio uključen 21 bolesnik sa AP, nađene su povišene vrednosti TAFI u početku AP i značajan pad ovih vrednosti nakon tretmana. Ustanovljeno je da plazma TAFI-Ag ima visoku osetljivost, specifičnost i prediktivnu vrednost u AP. Analizom ukupne tačnosti TAFI u određivanju težine AP nađeno je da iznosi 83,3% sa osetljivošću 80,9%, specifičnošću 85,7% i PPV od 85%.⁴²⁴ Mi smo u našoj studiji, sa znatno većim brojem bolesnika, dobili statistički značajno veće vrednosti TAFI u grupi bolesnika sa umerenim i teškim AP u odnosu na one sa blagim oblikom. Vrednosti TAFI su određivane pri prijemu bolesnika. ROC analiza je pokazala da je TAFI koristan prognostički parametar koji omogućava razlikovanje težine AP sa senzitivnošću 78% i specifičnošću 60%, za cut off vrednost od 3.46 ng/ml.

Ovi nalazi su takođe u skladu sa prethodnim studijama koje ukazuju na značajnu povezanost između nivoa TAFI i inflamatornih markera akutne faze.^{425,426} Dalja ispitivanja su

svakako neophodna, ali kao i prethodni autori smatramo da TAFI može biti potencijalno efikasan pokazatelj aktivnosti bolesti. Za šire korišćenje ovog parametra neophodna je i standardizacija kitova za njegovo određivanje u serumu.

Nivoi aktiviranog proteina C su sniženi kod bolesnika sa teškom sepsom i koreliraju sa ishodom lečenja. Serijska merenja u bolesnika sa AP pokazala su razliku vrednosti između preživelih bolesnika i onih koji nisu preživeli. Kod preživelih bolesnika došlo je do brze normalizacije vrednosti proteina C u plazmi, dok bolesnici koji su umrli nisu pokazali povećanje ovog proteina.¹⁰⁰ Smanjena vrednost proteina C odražava njegovu povećanu potrošnju, oticanje iz krvnih sudova ili oslabljenu sintezu u jetri u toku bolesti (Levi and Ten Cate, 1999). Bolesnici sa sepsom imaju smanjene vrednosti proteina C u krvi i to korelira sa lošom prognozom.⁴²⁷ U bolesnika sa teškom sepsom, tretman sa aktiviranim proteinom C je siguran i rezultira smanjenjem smrtnosti.^{428, 429} U teškom AP, nedostatak proteina C je povezan s razvojem insuficijencije organa.⁴³⁰

Kod 22 bolesnika iz naše studije određene su vrednosti proteina C na prijemu, 14 iz grupe A i 8 iz grupe B. Nađena je statistički značajna korelacija vrednosti proteina C sa lipazama i sa vrednostima CRP. Najnižu vrednost proteina C od 5% imao je jedan od bolesnika koji nisu preživeli. Nađena je statistički značajna razlika vrednosti proteina C između grupa A i B, sa senzitivnošću i specifičnošću od 100% za cut off vrednost 39%. U grupi B, takođe je nađena statistički značajna razlika za cut off vrednost 27% uz istu senzitivnost i specifičnost. Razlikovanje teških bolesnika moguće je za cut off vrednost 39% uz senzitivnost 100% i specifičnost 87.5%.

Binarna logistička regresija sa TAFI i proteinom C omogućila je razlikovanje A i B grupe AP sa tačnošću (određenom na osnovu procenta pravilno klasifikovanih bolesnika) od 100%.

Lindstrom i saradnici na osnovu studije 31 bolesnika sa AP, zaključuju da nedostatak proteina C i smanjena proizvodnja aktiviranog proteina C u teškom AP doprinose deficitu antikoagulacije i antiinflamatorne odbrane. Defekt puta proteina C bio je povezan sa razvojem MODS. Prema autorima ovi podaci ukazuju na potrebu daljeg testiranja proteina C i APC u terapiji AP.⁴³¹

VII Zaključak

1. Akutni pankreatitis se javlja sa podjednakom učestalošću kod oba pola, ali žene oboljevaju u starijem životnom dobu u odnosu na muškarce.
2. Žučni kamenci i alkohol su najčešći etiološki faktori odgovorni za nastanak akutnog pankreatitisa.
3. Bilijarni pankreatitis je češći kod žena, dok je alkoholni značajno češći kod muškaraca. Akutni pankreatitis nepoznate etiologije je značajno češći kod žena.
4. Blagi oblik akutnog pankreatitisa je češći od teškog akutnog pankreatitisa.
5. Težak akutni pankreatitis se javlja sa podjednakom učestalošću kod oba pola.
6. Težina akutnog pankreatitisa zavisi od etiološkog faktora. Kod pankreatitisa alkoholne etiologije dominira težak oblik bolesti, dok u slučaju bilijarnih i idiopatskih pankreatitisa nema značajne razlike u pogledu težine AP.
7. U grupi teških bolesnika prosečna starost je manja nego u grupi blagih, kako kod žena tako i kod muškaraca.
8. Svi bolesnici sa akutnim pankreatitisom su imali na prijemu bolove u trbuhu određene lokalizacije.
9. Broj Le prilikom prijema može pomoći u diferenciranju blagih i teških oblika AP.
10. Broj Le je u korelaciji sa prokalcitoninom, D dimerom i protrombinskim vremenom na prijemu.
11. Bolesnici sa teškim akutnim pankreatitisom, na prijemu imaju značajno veće prosečne vrednosti Er i hemoglobina.

12. Kod većine bolesnika na prijemu su vrednosti amilaza u serumu i urinu, kao i lipaza u serumu višestruko povećane.
13. Vrednosti serumskih amilaza su u visokoj pozitivnoj korelaciji sa lipazom.
14. Normalne vrednosti serumske amilaze na prijemu, uz povećane lipaze, mogu se naći kod bolesnika kod kojih su se prvi simptomi javili znatno ranije, kao i kod AP alkoholne etiologije.
15. Amilaza u urinu osim dijagnostičkog ima i prognostički značaj kao nezavisni marker i omogućava rano identifikovanje teških bolesnika.
16. Bolesnici sa teškim akutnim pankreatitisom na prijemu imaju značajno veće vrednosti CRP.
17. Vrednost CRP na prijemu omogućava jasno odvajanje bolesnika sa blagim i teškim AP.
18. Prokalcitonin kao individualan inflamatorni biomarker može omogućiti rano odvajanje teških bolesnika, koji zahtevaju agresivno lečenje.
19. Efikasnost prokalcitonina kao prognostičkog parametra je nešto manja u odnosu na efikasnost CRP.
20. Efikasnost prokalcitonina kao prognostičkog parametra je najveća kod definisanja teških akutnih pankreatitisa.
21. Ne postoji statistički značajna razlika u vrednosti fibronektina između pojedinih grupa bolesnika formiranih u odnosu na težinu akutnog pankreatitisa zbog toga što je najveći broj bolesnika sa bilijarnim pankreatitisom.
22. D dimer na prijemu je značajan za pravovremenu dijagnozu teških akutnih pankreatitisa.
23. Vrednosti D dimera na prijemu su statistički značajno veće u grupi bolesnika sa teškim akutnim pankreatitisom.

- 24. D dimer kao rani prediktor težine AP, koji jasno može odvojiti teške bolesnike, je jednostavan za određivanje i jeftin**
- 25. Fibrinogen, PT, APTT i INR kao pojedinačni markeri ne omogućavaju procenu težine akutnog pankreatitisa.**
- 26. TAFI je koristan prognostički parametar koji omogućava razlikovanje bolesnika sa blagim i teškim AP. On je rani indikator težine AP i može biti koristan za planiranje terapijskog pristupa.**
- 27. Protein C omogućava rano razlikovanje bolesnika sa teškim akutnim pankreatitisom.**
- 28. Postoji značajna korelacija vrednosti proteina C sa lipazama i sa vrednostima CRP.**
- 29. Postoji statistički značajna razlika vrednosti proteina C između bolesnika sa blagim i teškim AP.**
- 30. TAFI i protein C omogućavaju rano otkrivanje teškog akutnog pankreatitisa.**
- 31. Model dobijen analizom inflamatornih biomarkera (CRP i PTC) i parametara hemostaze na prijemu i trećeg dana po prijemu (PT, APTT, INR, D-dimer i fibrinogen) omogućava rano definisanje teškog akutnog pankreatitisa.**
- 32. Model dobijen na osnovu vrednosti CRP, D-dimera 3, i APTT omogućava razlikovanje blagog od teškog AP.**
- 33. Model dobijen na osnovu vrednosti PCT i D-dimera 1 omogućava rano razlikovanje teškog AP.**
- 34. Model sa CRP i D dimerom omogućava rano razlikovanje teškog AP.**
- 35. Kombinovana analiza biohemijskih markera, imunoloških biomarkera i parametara koagulacije u obliku matematičke formule, može omogućiti brzo, racionalno i klinički dostupno rano predviđanje težine AP.**

VIII Literatura

1. Castoldi L, Rai PD, Zerbi A, Frulloni L, Uomo G, Gabbrielli A, et al. Long term outcome of acute pancreatitis in Italy: Results of a multicentre study. *Digestive and Liver Disease* 2013; 45: 827– 32.
2. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-11.
3. Jakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 i 1989. *Gut* 1993;34:1255-60.
4. Sand J, Välikoski A, Nordback I. The incidence of acute alcoholic pancreatitis follows the change in alcohol consumption in Finland. *Pancreatology* 2006; (6):323-405.
5. UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005; 54(3):1-9.
6. Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2011; 40:503–7.
7. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas* 2012; 41:696–702.
8. Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7:131–45.
9. Naumovski-Mihalic S. Novi prognostički parametri u ranom prepoznavanju teških oblika akutnog pankreatitisa. Doktorska disertacija. Sveuciliste u Zagrebu 2011.
10. Stevenson K, Carter RS. Acute pancreatitis. *Surgery* 2013; 31:295–303.
11. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
12. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132: 2022–44.
13. Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: S226–30.
14. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW et al. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127–51.
15. Kempainen E, Puolakkainen P. Non-alcoholic etiologies of acute pancreatitis – exclusion of other etiologic factors besides alcohol and gallstones. *Pancreatology* 2007; 7: 142–6.

16. Lankisch PG. Epidemiology of acute pancreatitis. In: Buchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, eds. *Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*. Berlin: Blackwell Science 1999; 145–53.
17. Geenen JE, Nash JA. The role of sphincter of Oddi manometry and biliary microscopy in evaluating idiopathic recurrent pancreatitis. *Endoscopy* 1998; 30:237-41.
18. Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005;23:247–54.
19. Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U, Gronbaek M. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169: 603-9.
20. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2134–9.
21. Karne S, Gorelick FS. Etiopathogenesis of acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 699–709.
22. Giannini G, Valbonesi M, Morelli F, et al. Hypertriglyceridemia: apheretic treatment. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1018–24.
23. Kyriakidis AV, Karydakis P, Neofytou N, et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases. *Pancreatology* 2005; 5: 201–4.
24. Balachandra S, Virlos IT, King NK, et al. Hyperlipidemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 156–9.
25. Vitone LJ, Greenhalf W, Howes NR, Raraty MG, Neoptolemos JP. Trypsinogen mutations in pancreatic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:271–87.
26. 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.
27. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008; 371: 143-52.
28. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 656-61.
29. Fernandez-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1991; 325:382-7.
30. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(8):709–16.

31. Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy* 2006; 26(3): 414–22.
32. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case control study of 44 patients. *Am J Med* 1995; 98: 243–8.
33. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996; 13: 356–71.
34. Vucelic B et al. *Gastroenterologija i hepatologija*. Med naklada Zagreb 2002.
35. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. *Endosc* 2002; 34:286-92.
36. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:652-6.
37. Gottlieb K, Sherman S. ERCP and endoscopic biliary sphincterotomy-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8:87-114.
38. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:845-64.
39. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitis: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 115–28.
40. Orvar K, Johlin FC. Atheromatous embolization resulting in acute pancreatitis after cardiac catheterization and angiographic studies. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1755–61.
41. Lehman GA, Sherman S. Sphincter of Oddi dysfunction. *Int J Pancreatol* 1996; 20:11-25.
42. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2540-55.
43. Kuo WH, Pasricha PJ, Kalloo AN. The role of sphincter of Oddi manometry in the diagnosis and therapy of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998; 8: 79-85.
44. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:425-34.
45. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 97-103.

46. Pazzi P, Gamberini S, Buldrini P, Gullini S. Biliary sludge: the sluggish gallbladder. *Dig Liver Dis* 2003; 35:S 39–45.
47. Blum A, Tatour I, Monir M, Khazim K, Simsolo C. Gallstones in pregnancy and their complications: postpartum acute pancreatitis and acute peritonitis. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 473–6.
48. Braganza JM. Evolution in pancreatitis. In: Braganza JM(ed) *The pathogenesis of pancreatitis: Based on a symposium held on 15 November 1990 at the University Press, Manchester-New York 1991*; pp 19-33.
49. Granger J, Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock* 2005; 24 (1): 45-51.
50. Steinberg W, Tenner, S. Acute pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 1198-210.
51. McKay CJ, Buter A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 111-14.
52. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007; 132: 1127-51.
53. Kloppel G. Pathology of severe acute pancreatitis. In: Bradley EL, III, ed. *Acute pancreatitis: diagnosis and therapy*. New York, NY: Raven 1994; 35-46.
54. Criddle DN, Gerasimenko JV, Baumgartner HK, Jaffar M, Voronina S, Sutton R, et al. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? *Cell Death and Differ* 2007; 14: 1285-94.
55. Saluja AK, Bhagat L, Lee HS, Bhatia M, Frossard JL, Steer ML. Secretagogue induced digestive enzyme activation and cell injury in rat pancreatic acini. *Am J Physiol* 1999; 276 (41): 835-42.
56. Orabi AI, Shah AU, Ahmad MU, Choo-Wing R, Parness J, Jain D, et al. Dantrolene mitigates cerulein-induced pancreatitis in vivo in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299 (1): 196-204.
57. Voronina SG, Barrow SL, Simpson AW, Gerasimenko OV, da Silva Xavier G, Rutter GA, Et al. Dynamic changes in cytosolic and mitochondrial ATP levels in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2010; 138(5):1976–87.
58. Pérez S, Pereda J, Sabater L, Sastre J. Redox signaling in acute pancreatitis. *Redox Biology* 2015; 5: 1–14.

59. Shah AU, Sarwar A, Orabi AI, Gautam S, Grant WM, Park AJ, et al. Protease activation during in vivo pancreatitis is dependent on calcineurin activation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: 967-73.
60. Skaife P, Kingsnorth AN. Acute pancreatitis: assessment and management. *Postgrad Med J* 1996; 72:277-83.
61. Sah RP, Saluja A. Molecular mechanisms of pancreatic injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(5): 507–15.
62. Geokas MC, Baltaxe HA, Banks PA, Silva J Jr, Frey CF. Acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1985; 103:86-100.
63. Steer ML. Frank Brooks memorial lecture: The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17:31-7.
64. Ji B, Gaiser S, Chen X, Ernst SA, Logsdon CD. Intracellular trypsin induces pancreatic acinar cell death but not NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 2009; 284:17488–98.
65. Gough D, Boyle B, Joyce WP. Free radical inhibition and serial chemi-luminescence in evolving experimental pancreatitis. *Br J Surg* 1990; 77:1256- 9.
66. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The role of oxygen derived free radicals in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Ann Surg* 1984; 200:105-13.
67. Steer ML, Rutledge PL, Powers RE, Saluja M, Saluja AK. The role of oxygen-derived free radicals in two models of experimental acute pancreatitis: effects of catalas, superoxide desmutase, dimethyl sulfoxide and allupurinol. *Klin Wochenschr* 1991; 69:1012-7.
68. Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, et al. Mechanism of pancreatic capillary endothelial injury in acute pancreatitis. *Surg Forum* 1987; 34:144-6.
69. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161:488-503.
70. Ali A, Al Swayeh OA, Al Rashed RS, Al Mofleh IA, Al Dohayan AD, Al Tuwajiri AS. Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion. *Saudi J Gastroenterol* 1996; 2:19-28.
71. Tsuji N, Watanabe N, Okamoto T, Niitsu Y. Specific interaction of pancreatic elastase and leucocytes to produce oxygen radicals and its implication in pancreatitis. *Gut* 1994; 5:1659-64.
72. Bhatia M, Wallig MA, Hofbauer B, Lee HS, Frossard JL, Steer ML, et al. Induction of apoptosis in pancreatic acinar cells reduces the severity of acute pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246(2):476–83.

73. Booth DM, Murphy JA, Mukherjee R, Awais M, Neoptolemos JP, Gerasimenko OV, et al. Reactive oxygen species induced by bile acid induce apoptosis and protect against necrosis in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology* 2011; 140(7): 2116-25.
74. Vonlaufen A, Apte MV, Imhof BA, Frossard JL. The role of inflammatory and parenchymal cells in acute pancreatitis. *J Pathol* 2007; 213 (3): 239-48.
75. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998; 42 (6): 886-91.
76. Gross V, Leser HG, Heinisch A, Scholmerich J. Inflammatory mediators and cytokines: new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. *Hepato Gastroenterol* 1993; 40:522-30.
77. Denham W, Norman J. The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1999; 79:767-81.
78. Pereda J, Sabater L, Aparisi L, Escobar J, Sandoval J, Viña J, et al. Interaction between cytokines and oxidative stress in acute pancreatitis. *Current Medicinal Chemistry* 2006; 13 (23): 2775–87.
79. Escobar J, Pereda J, Arduini A, Sandoval J, Sabater L, Aparisi L, et al. Cross-talk between oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in acute pancreatitis: a key role for protein phosphatases. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15 (26): 3027–42.
80. Escobar J, Pereda J, Arduini A, Sandoval J, Sabater L, Aparisi L, et al. Role of redox signaling, protein phosphatases and histone acetylation in the inflammatory cascade in acute pancreatitis. *Therapeutic implications, Inflammation and Allergy – Drug Targets* 2010; 9 (2): 97–108.
81. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nature Medicine* 2007; 13 (7): 851–6.
82. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; 101 (3): 782–5.
83. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine - 40 years in immunology. *Annual Review of Immunology* 2005; 23: 1–21.

84. Keceli M, Kucuk C, Sozuer E, Kerek M, Ince O, Arar M. The effect of interleukin-10 on acute pancreatitis induced by cerulein in a rat experimental model. *Journal of Investigative Surgery* 2005; 18 (1): 7–12.
85. Ogawa Y, Duru EA, Ameredes BT. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Current Molecular Medicine* 2008; 8 (5): 437–45.
86. Folch-Puy E, Granell S, Dagorn JC, Iovanna JL, Closa D. Pancreatitis associated protein I suppresses NF-kappa B activation through a JAK/STAT-mediated mechanism in epithelial cells. *Journal of Immunology* 2006; 176 (6): 3774–9.
87. Vasseur S, Folch-Puy E, Hlouschek V, Garcia S, Fiedler F, Lerch MM, et al. p8 improves pancreatic response to acute pancreatitis by enhancing the expression of the anti-inflammatory protein pancreatitis-associated protein I. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279:7199–207.
88. Dominguez-munoz JE. *Clinical pancreatology for Practicing Gastroenterologists and Surgeons*. Oxford: Blackwell Publishing 2005.
89. Ammori BJ. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26:122-9.
90. Poch B, Gansauge F, Rau B, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS Lett* 1999; 461: 268–72.
91. Tsuji N, Watanabe N, Okamoto T, Niitsu Y. Specific interaction of pancreatic elastase and leucocytes to produce oxygen radicals and its implication in pancreatitis. *Gut* 1994; 35:1659-64.
92. Badhal SS, Sharma S, Saraya A, Mukhopadhyay AK. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2012; 33(3):193-9.
93. Lasson A, Ohlsson K. Disseminated intravascular coagulation and antiprotease activity in acute human pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;126:35–9.
94. Lasson A, Ohlsson K. Consumptive coagulopathy, fibrinolysis and protease-antiprotease interactions during acute human pancreatitis. *Thromb Res* 1986;41:167–83.
95. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res* 2003; 60:26-39.
96. Pawlinski R, Mackman N. Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32(Suppl.): 293–7.

97. Pawlinski R, Pedersen B, Schabbauer G, Tencati M, Holscher T, Boisvert W, et al. Role of tissue factor and protease-activated receptors in a mouse model of endotoxemia. *Blood* 2004;103:1342-7.
98. Gould T, Mai S, Liaw P. Coagulation abnormalities in acute pancreatitis. *Pancreatitis-Treatment and Complications*. InTech 2012.
99. Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Nakajima T et al. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41: 575-81.
100. Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, Stefanovic B, Milic N, Ignjatovic S, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29: 152-6.
101. Brudască I, Cucuianu M, Manea LP. Experimental acute inflammatory reaction and hemostatic variables. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj- Napoca. Veterinary Med.* 2006;63:1–20.
102. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM society in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14:54–9.
103. Adams RL, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 462-70.
104. Maeda K, Hirota M, Ichihara A, Ohmuraya M, Hashimoto D, Sugita H, et al. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2006; 32: 87-92.
105. Salomone T, Tosi P, Palareti G, Tomassetti P, Migliori M, Guariento A, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas* 2003; 26: 111-6.
106. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology* 2004; 4: 22-7.
107. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93(6): 738-44.

108. Liu LR, Xia SH. Role of platelet-activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(4):539-45.
109. Ottesen LH, Bladbjerg EM, Osman M, Lausten SB, Jacobsen NO, Gram J, et al. Protein C activation during the initial phase of experimental acute pancreatitis in the rabbit. *Dig Surg* 1999; 16: 486-95.
110. Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. *Thromb Haemost* 2000; 83: 639-43.
111. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000; 28: S44-8.
112. Lippi G, Favalaro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35: 9-22.
113. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. *J Pathol* 2006; 208: 327-39.
114. DelGiudice LA, White GA. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in health and disease states. *J Vet Emerg Crit Care (San.Antonio)* 2009; 19: 23-9.
115. Yasuda T, Ueda T, Kamei K, Shinzaki W, Sawa H, Shinzaki M, et al. Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1071-9.
116. Bouma BN, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *J Thromb Haemost* 2003;1:1566-74.
117. Boffa MB, Nesheim ME, Koschinsky ML. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2001;1:59-74.
118. Erdogan M, Solmaz S, Canataroglu A, Kulaksizoglu M, Cetinkalp S, Ozgen AG, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in diabetic foot ulcers. *Endocrine* 2010;37:449-54.
119. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI- dependent. *Blood* 1996;88:2093-100.
120. Owczarek D, Undas A, Foley JH, Nesheim ME, Jablonski K, Mach T. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in inflammatory bowel diseases:TAFIa level in patients with IBD. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (1): 13- 20.
121. Leung LL, Nishimura T, Myles T. Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable carboxypeptidase B (or TAFI). *Adv Exp Med Biol* 2008;632:61-9.

122. Satoh A, Miura T, Satoh K, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a predictive marker of sepsis during acute pancreatitis. *Pancreas* 2002; 25:245–50.
123. Mentula P, Kylanpaa-Back ML, Kempainen E, et al. Decreased HLA (human leucocyte antigen)-DR expression on peripheral blood monocytes predicts the development of organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105:409–17.
124. Ho YP, Sheen IS, Chiu CT, et al. A strong association between down-regulation of HLA-DR expression and the late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1117–24.
125. Kylanpaa ML, Mentula P, Kempainen E, et al. Monocyte anergy is present in patients with severe acute pancreatitis and is significantly alleviated by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma in vitro. *Pancreas* 2005; 31:23–7.
126. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098–103.
127. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. *Pancreatology* 2010;10:222–8.
128. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA, et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:612–9.
129. Isenmann R, Buechler M, Uhl W, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:358–61.
130. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331–6.
131. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:377-86.
132. Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21:130-5.
133. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Isenmann R, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis develops within four days after the acute attack (abstr). *Gastroenterol* 1991;A302.
134. Kwon RS, Banks PA. How should acute pancreatitis be diagnosed in clinical practice? In: Dominguez-Munoz JE, ed. *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Malden, MA: Blackwell 2005; 4:34–9.

135. Kesavan CR, Pitchumoni CS, Marino WD. Acute painless pancreatitis as a rare complication in Legionnaires disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:468-9.
136. Francombe J, Kingsnorth AN, Tunn E. Panniculitis, arthritis and pancreatitis. *Br J Rheumatol* 1995;34:680-3.
137. Rau B, Uhl W, Buchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997;21:155-61.
138. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298-302.
139. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340-4.
140. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25:1789-95.
141. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Es WH, Gooszen HG, van Leeuwen MS. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007;28:371-83.
142. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Morteale KJ, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1247-51.
143. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, et al. Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:249-54.
144. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
145. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
146. Pastor CM, Matthay M, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124: 2341-51.

147. Frossard JL, Pastor CM. Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology. *Front Biosci* 2002; 7: 275–87.
148. Closa D, Bardaji M, Hotter G, et al. Hepatic involvement in pancreatitis-induced lung damage. *Am J Physiol* 1996; 270: 6–13.
149. van Santvoort HC, Bollen TL, Besselink MG, Banks PA, Boermeester MA, van Eijck CH, et al. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: an international interobserver agreement study. *Pancreatology* 2008;8:593–9.
150. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol* 2009;104:710–15.
151. Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol* 2010;105:74–6.
152. Banks PA, Freeman ML. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2379–400.
153. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing pancreatitis): abdominal complications and fate of fluid collections. *Am J Roentgenol* 2008;190:643–9.
154. Agarwal N, Pitchumoni CS. Management of Pancreatic Pseudocysts. *Current Treatment Options in Gastroenterology* 1999; 2:409–14.
155. Pelaez-Luna M, Vege SS, Petersen BT, Chari ST, Clain JE, Levy MJ, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc* 2008;68:91–7.
156. Gouyon P, Levy P, Ruszniewski P, Zins M, Hammel P, Vilgrain V et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997;821-5.
157. Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ, DiMagno EP, Petersen BT, Gostout CJ. Utility of endoscopic ultrasonography in endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts in selected patients. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 794-8.
158. Libera ED, Siqueira ES, Morais M, et al. Pancreatic pseudocysts transpapillary and transmural drainage. *HPB Surg* 2000; 11:333-8.

159. Giovannini M, Pesenti C, Rolland AL, Moutardier V, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts or pancreatic abscesses using a therapeutic echo endoscope. *Endoscopy* 2001; 33: 473-7.
160. Werner J, Feuerbach S, Uhl W, et al. Management of acute pancreatitis: From surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005;54:426–36.
161. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004;32:2524–36.
162. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96:267–73.
163. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology* 2011;141:1254–63.
164. Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433–8.
165. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002;25:229–33.
166. Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE, Silverman SG, Sica GT, Hughes MD. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol* 1995;18:265–70.
167. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813–20.
168. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis (PANTER trial). *N Engl J Med* 2010;362:1491–502.
169. Rau B, Pralle U, Mayer JM, Berger HG. Role of ultrasonographically guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* 1998;179–84.
170. Szentkereszty Z, Kerekes L, Hallay J, Czako D, Sapy Y. CT guided percutaneous peripancreatic drainage: a possible therapy in acute necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1696–8.

171. Endilcher E, Volk M, Feruerbach S, Scholmerich J, Schaffler A, Messmann H. Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2225–8.
172. Baron TH, Harewood GC, Morgan DE, Yates MR. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2002;56:7–17.
173. Baron TH. Endoscopic drainage of pancreatic fluid collections and pancreatic necrosis. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003;13:743–64.
174. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de Weerth A, Et al. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm (videos). *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 92–100.
175. Vege SS, Baron TH. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3: 192–6.
176. Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatology* 2001; 1: 237–41.
177. McKay CJ, Buter A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3:111–4.
178. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, Bassi C, McKay CJ, Lankisch PG, et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565–73.
179. Arvanitakis M, Delhaye M, De MV, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004;126:715–23.
180. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Es WH, Gooszen HG, van Leeuwen MS. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007;28:371–83.
181. Dominguez –Munoz JE. Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase ? In: Buchler M, Uhl E et al. *Acute Pancreatitis: Novel Concepts in Biology and Therapy*. London:Blackwell Science 1999;171-80.
182. Gomez D, Addison A, De Rosa A, Brooks A, Cameron IC. Retrospective study of patients with acute pancreatitis: is serum amylase still required? *BMJ Open* 2012;2:e001471. doi:10.1136/bmjopen-2012-001471.

183. McClatchey K. Diagnostic enzymology. In: McClatchey KD, ed. Clinical laboratory medicine. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1994; 279–86.
184. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1309–18.
185. Clavien PA, Robert J, Meyer P, Borst F, Hauser H, Herrmann F et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg* 1989; 210: 614–20.
186. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH, Gerzof SG, Stern JS, Johnson WC et al. Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:865–9.
187. Treacy J, Williams A i sur. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001;71:577-82.
188. Vissers RJ, MD, Abu-Laban RB, McHugh DF, Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med* 1999; 17: 1027–37.
189. Sternby B, O'Brien F, Zinsmeister R, DiMagno EP. What is the best biochemical test to diagnose acute pancreatitis? A prospective clinical study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1138–44.
190. Petersson U, Appelros S, Borgstrom A. Different patterns in immunoreactive anionic and cationic trypsinogen in urine and serum in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;165–70.
191. Kempainen E, Hedstrom J, Puolakkainen P, et al. Increased serum trypsinogen 2 and trypsin 2-alfa1 antitrypsin complex values identify endoscopic retrograde cholangiopancreatography induced pancreatitis with high accuracy. *Gut* 1997; 41:690–5.
192. Pongprasobchai S, Jianjaroonwong V, Charatcharoenwitthaya P, Komoltri C, Tanwandee T, Leelakusolvong S, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the prediction of severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:1226-30.
193. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367–72.
194. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G et al. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7018–23.
195. Poulakkainen P, Valtonen V, Paanen A, Schroder T. C-reactive protein(CRP) and phospholipase A2 in assessment of acute pancreatitis. *Gut* 1987;28:764-71.
196. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000; 47: 546–52.

197. Buchler MW, Malfertheiner P, Schoetensack C et al. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986; 1: 227–35.
198. Barauskas G, Švagždys A, Maleckas A. C- reactive protein in early prediction of pancreatic necrosis. *Medicina* 2004; Vol. 40. No 2.
199. Rau B, Schilling MK, Beger HG. Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22:247–57.
200. Werner J, Hartwig W, Uhl W et al. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 115–27.
201. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.*2004;39:206–17.
202. Iler CA, Uhl W, Printzen G et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000;233–8.
203. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen EA, Puolakkainen PA, Leppäniemi AK, Karonen SL et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001; 29:63–9.
204. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, Cambaroudis A, Panesar S, Kinross J et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg* 2006; 30: 1713–21.
205. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin: a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007; 245: 745–54.
206. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832–40.
207. Stimac D, Fisic E, Milic S, Bilić-Zulle L, and Perić R. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 209–12.
208. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1469–72.
209. Osman MO, Jensen SL. Acute pancreatitis: the pathophysiological role of cytokines and integrins. New trends for treatment. *Dig Surg* 1999;16:347-62.

210. Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, et al. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1783-8.
211. Jiang CF, Shiao YC, Ng KW, Tan SW. Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis. *J Chin Med Assoc* 2004;67:442-6.
212. Brady M, Bhatia M, Zagorski J. Expression of the rat chemokines in inflammation. *Arch Immunol Ther Exp* 1999;60:370.
213. Berney T, Gasche Y, Robert J, Jenny A, Mensi N, Grau G et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas* 1999;18:317-77.
214. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis and treatment. *Am Fam Physician* 2007;75:1513-20.
215. Ueda T, Takyama Y, Yasuda T, Shinzaki M, Nakajima T, Takase K, et al.-Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. 2007;142:319-26.
216. Hanck C, Bertsch T, Rossol S, Kurimoto M. Enhanced serum levels of IL-18 in patients with severe acute pancreatitis. *Digestion* 1999;60:379.
217. Malleo G, Mazzone E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock* 2007;28:130-40.
218. Lu XL, Cai JT, Lu XG, Si JM, Qian KD. Plasma level of thrombomodulin is an early indication of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis. 2007; 46: 441-5.
219. Viedma JA, Perez-Mateo M, Agullo J, Dominguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994; 35: 822-7.
220. Domínguez-Muñoz JE, Villanueva A, Lariño J, Mora T, Barreiro M, Iglesias-Canle J et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 79-83.
221. Sáez J, Martínez, J, Trigo C, Sánchez-Payá J, Griño P, Compañy L, et al. A comparative study of the activation peptide of carboxypeptidase B and trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas* 2004; 1: 9-14.
222. Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1993; 14:1-8.

223. Lankisch PG, Schirren CA, Otto J. Methemalbumin in acute pancreatitis: an evaluation of its prognostic value and comparison with multiple prognostic parameters. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1391-5.
224. Kemmer TP, Malfertheiner P, Buchler M, Kemmer ML, Ditschuneit H. Serum ribonuclease activity in the diagnosis of pancreatic disease. *Int J Pancreatol* 1991; 8:23-33.
225. Warshaw AL, Lee KH. Serum ribonuclease elevations and pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Surgery* 1979; 86:227-34.
226. Nevalainen TJ. The role of phospholipase A in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15:641-50.
227. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevalainen TJ, Freiss H, Beger HG. Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterol* 1989; 97:1521-6.
228. Bird NC, Goodman AJ, Johnson AG. Serum phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: an early guide to severity. *Br J Surg* 1989; 76:731-2.
229. Tenner S, Fernandez-Del Castillo C, Warshaw AL, Steinberg W, Hermon-Taylor J, Valenzuela JE et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997; 21: 105–10.
230. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. *Lancet* 2000; 355: 1955–60.
231. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kemppainen E, Carter R, et al. Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004; 91: 1027–33.
232. Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1072-8.
233. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG et al. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000; 28: 736–42.
234. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kemppainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89: 163–71.
235. Proctor RA. Fibronectin: An enhancer of phagocyte function. *Rev Infect Dis* 1987;412-9.

236. Saba TM, Jaffe E. Plasma fibronectin (opsonic glycoprotein): its synthesis by vascular endothelial cells and role in cardiopulmonary integrity after trauma as related to reticuloendothelial function. *Am J Med* 1980; 68:577-94.
237. Stathakis N, Fountas A, Tesianos E. Plasma fibronectin in normal subjects and in various disease states. *J Clin Pathol* 1981; 34:504-8.
238. Riordan FA, Bestwick K, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Plasma fibronectin levels in meningococcal disease. *Eur J Pediatr* 1997;156: 451-3.
239. Stevens LE, Clemmer TP, Laub RM, Miya F, Robbins L. Fibronectin in severe sepsis. *Surg Gyn Obs* 1986;162:222-8.
240. Proctor RA. The staphylococcal fibronectin receptor: evidence for its importance in invasive infections. *Rev Infect Dis* 1987; 4:335-40.
241. Grossman JE. Plasma fibronectin and fibronectin therapy in sepsis and critical illness. *Rev Infect Dis* 1987; 9:420-30.
242. Lundsgaard-Hansen P, Doran JE, Rubli E, Papp E, Morgenthaler J, Spath P. Purified fibronectin administration to patients with severe abdominal infections: a controlled clinical trial. *Ann Surg* 1985; 202:745-59.
243. Nuernberg D, Ignee A, Dietrich CF. Ultrasound in gastroenterology. Biliopancreatic system. *Med Klin* 2007; 102: 112–26.
244. Finstad TA, Tchelepi H, Ralls P. Sonography of Acute Pancreatitis: Prevalence of Findings and Pictorial Essay. *Ultrasound Quarterly* 2005; 21(2): 95-104.
245. Naumovski-Mihalic S, Prkacin I, Scrbec B, Colic-Cvrlje V, Sabaric B, Cetinic N, et al. Current management of pancreatic pseudocysts. *Neurologia Croatia*, 2000; 49:175-9.
246. Jeffrey RB. Sonography in acute pancreatitis. *Radiol Clin North Am* 1989; 27:5-17.
247. Jeffrey RB, Laing FC, Wing VW. Extrapancreatic spread of acute pancreatitis: new observations with real-time ultrasound. *Radiology* 1986; 159:707-11.
248. Türkvatan A, Erden A, Türkoglu MA, Secil M, Yenera O. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: Acute pancreatitis. *Diag and Interven Imaging* 2015; 96:151-60.
249. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90:407-20.
250. Rickes S, Uhle C, Kahl S, Kolfenbach S, Monkemuller K, Effenberger O, et al. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis. *Gut* 2006; 55: 74–8.

251. Brocchi E, Piscaglia F, Bonora M, Celli N, Venturi A, Fantini L, et al. Echo-enhanced ultrasonography: is it the future gold standard of imaging in acute pancreatitis? *J Pancreas* 2005; 6: 464–6.
252. Pezzilli R, Fantini L. The imaging assessment of the severity of acute pancreatitis may change in the near future. *J Pancreas* 2005; 6: 467–9.
253. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-72.
254. Balthazar EJ, Freeny PC. Contrast-enhanced computed tomography in acute pancreatitis: is it beneficial or harmful? *Gastroenterol* 1994; 106:259–62.
255. Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.
256. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-13.
257. Merkle EM, Görlich J. Imaging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2002;12:1979-92.
258. Mendez Jr G, Isikoff MB, Hill MC. CT of acute pancreatitis: interim assessment. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135:463-9.
259. Trout AT, Elsayes KM, Ellis JH, Francis IR. Imaging of acute pancreatitis: prognostic value of computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:485-95.
260. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin NorthAm* 2002;40: 1199-209.
261. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterol* 2004; 126: 715–23.
262. Zhang XM, Feng ZS, Zhao QH, Xiao CM, Mitchell DG, Shu J, et al. Acute interstitial edematous pancreatitis: findings on non-enhanced MR imaging. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5859–65.
263. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiology* 1999; 211: 727–35.
264. Stimac D, Miletic D, Radic M, Krznarić I, Mazur-Grbac M, Perković D, et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 997–1004.

265. Arvanitakis M, Koustiani G, Gantzarou A, Grollios G, Tsitouridis I, Haritandi-Kouridou A, et al. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging-a comparative study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 473–82.
266. Moreno G, Rivera HH. Evaluation of the gastrocolic space in 100 cases of acute pancreatitis. *Radiology* 1976; 118(3):535-8.
267. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77: 1260–4.
268. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spencer FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139: 69–81.
269. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79–91.
270. KnausWA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.
271. Liu TH, Kwong KL, Tamm EP, Gill BS, Brown SD, Mercer DW. Acute pancreatitis in intensive care unit patients: value of clinical and radiologic prognosticators at predicting clinical course and outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 1026–30.
272. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS. Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg* 2002; 137: 730–6.
273. Schutte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1): 75–90.
274. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340–6.
275. Triester SL, Kowdley KV. Pancreatic and biliary disease. Prognostic factors in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 167–76.
276. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–10.
277. Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–1800.

278. Halonen KI, Leppaniemi AK, Lundin JE, Lundin JE, Puolakkainen PA, Kemppainen EA, et al. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatology* 2003; 3: 309–15.
279. Singh VK, Wu BU, Bolen TL. A prospective Evaluation of the Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis Score in Assessing Mortality and Intermediate Markers of Severity in Acute Pancreatitis. *The Am J of Gastroenterol* 2009;104:966-71.
280. Mofidi R, Patil PV, Sutie SA, Parks RW. Risk assessment in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2009;96:137-50.
281. Company L, Saez J, Martinez J, Aparicio JR, Laveda R, Grino P, et al. Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2003; 3: 144–8.
282. Papachristou GI, Papachristou DJ, Morinville VD, Slivka A, Whitcomb DC. Chronic alcohol consumption is a major risk factor for pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2605–10.
283. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H, Slivka A, Whitcomb DC. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Pancreatology* 2006; 6: 279–85.
284. Zhao XL, Zhu SF, Xue GJ, Li J, Liu YL, Wan MH, et al. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: A prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition* 2015;31: 171–5.
285. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, Franco MB, Gomes CA, Gaburri PD, et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:517–22.
286. Teich N, Aghdassi A, Fischer J, Walz B, Caca K, Wallochny T, et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas* 2010;39:1088–92.
287. Capurso G, Zerboni G, Signoretti M, Valente R, Stigliano S, Piciucchi M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46: S46–51.
288. McClave SA. Drivers of oxidative stress in acute pancreatitis: the role of nutrition therapy. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:24–35.
289. Li J, Xue GJ, Liu YL, Javed MA, Zhao XL, Wan MH, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:88–91.

290. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012;523–30.
291. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;284–91.
292. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2006;25:275–84.
293. Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:640–6.
294. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
295. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol* 2009; 9: 770-6.
296. Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E, et al. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30:254–9.
297. Hew S, Nichol A. Acute pancreatitis: an intensive care perspective. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2012; 13:4
298. Forgacs B, Eibl G, Faulhaber J, Kahrau S, Buhr H, Foitzik T. Effect of fluid resuscitation with and without endothelin A receptor blockade on hemoconcentration and organ function in experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 2000; 32:162–8.
299. Dooley N, Hew S, Nichol A. Acute pancreatitis: an intensive care perspective. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.01.017>.
300. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Swaroop Vege S. American college of gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-15.
301. Schepers NJ, Besselink MGH, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ. Early management of acute pancreatitis *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013;27: 727–43.
302. Mao EQ, Tang YQ, Fei J, Qin S, Wu J, Li L, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J* 2009;122:169–73.

303. Association IAP/APA. Evidence based guidelines on the treatment of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 1-16.
304. Du XJ, Hu WM, Xia Q, Huang ZW, Chen GY, Jin XD, et al. Hydroxyethyl starch resuscitation reduces the risk of intraabdominal hypertension in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2011;40:1220–5.
305. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol – Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011; 9: 710–7.
306. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, Tao J, Qin Q, Deng SC, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:2044–52.
307. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124–34.
308. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, Phillips A, Petrov MS, Windsor JA. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013;257:182–8.
309. Basurto Ona X, Rigau Comas D, Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain (Review) the Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;July; 26.
310. Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi. A review of therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1266-72.
311. Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis. placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterol* 2004;126:997-1004.
312. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002941.
313. Wittau M, Mayer B, Scheele J, Henne-Bruns D, Dellinger EP, Isenmann R. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:261–70.
314. Barreda L, Targarona J, Milian W, Portugal J, Sequeiros J, Pando E, et al. Is the prophylactic antibiotic therapy with Imipenem effective for patients with pancreatic necrosis? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2009;39:24–9.

315. Garcia-Barrasa A, Borobia FG, Pallares R, Jorba R, Poves I, Busquets J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute necrotizing pancreatitis. *J Gastrointest Surg – Off J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13:768–74.
316. Xue P, Deng LH, Zhang ZD, Yang XN, Wan MH, Song B, et al. Effect of antibiotic prophylaxis on acute necrotizing pancreatitis: results of a randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:736–42.
317. Yao L, Huang X, Li Y, Shi R, Zhang G. Prophylactic antibiotics reduce pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Dig Surg* 2010;27:442–9.
318. De Waele IJ, Vogelaers D, Blot S, Colardyn F. Fungal infection in patients with prophylactic antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:208-13.
319. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33:1624–33.
320. Furuya T, Komatsu M, Takahashi K, Hashimoto N, Hashizume T, Wajima N, et al. Plasma exchange for hypertriglyceridemic acute necrotizing pancreatitis: report of two cases. *Ther Apher* 2002;6:454-8.
321. Loo CC, Tan JY. Decreasing the plasma level in hypertriglyceridaemia-induced pancreatitis in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:241-2.
322. Davidson BR, Neoptolemos JP, Carr-Locke DL. Endoscopic sphincterotomy for common bile duct calculi in patients with gall bladder in situ considered unfit for surgery. *Gut* 1988;29:114–20.
323. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, Festa V, Caruso N, Annese V, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:237–45.
324. Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W. A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:97–104.
325. Wang R, Yang F, Wu H, Wang Y, Huang Z, Hu B, et al. High-dose versus low-dose octreotide in the treatment of acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Peptides* 2013; 40: 57-64.

326. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 699-709.
327. Bernard GR, Margolis BD, Shanies HM, Ely EW, Wheeler AP, Levy H, et al. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004; 125: 2206-6.
328. Chen P, Zhang Y, Qiao M, Yuan Y. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of microvessel endothelial cell protein kinases. *J Gastroenterol* 2007; 42:887-98.
329. Uhlmann D, Lauer H, Serr F, Witzigmann H. Pathophysiological role of platelets and platelet system in acute pancreatitis. *Microvascular Research* 2008;76: 114–23.
330. Werner J, Z'Graggen K, Fernandez-del Castillo C, Lewandrowski KB, Compton CC, Warshaw AL, et al. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann Surg* 1999; 229: 834–40.
331. Rau B, Bauer A, Wang A, Gansauge F, Weidenbach H, Nevalainen T, et al. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers. *Ann Surg* 2001; 233: 195–203.
332. Rau B, Paszkowski A, Esber S, Gansauge F, Poch B, Beger HG, Möller, et al. Anti-ICAM-1 antibody modulates late onset of acinar cell apoptosis and early necrosis in taurocholate-induced experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 80–8.
333. Eibl G, Buhr HJ, Foitzik T. Therapy of microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: what mediators should we block? *Intensive Care Med* 2002; 28: 139–46.
334. Lundberg AH, Fukatsu K, Gaber L, Callicutt S, Kotb M, Wilcox H, et al. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis. *Ann Surg* 2001; 233: 213–20.
335. Kingsnorth AN, Galloway SW, Formela LJ. Randomized, double-blind phase II trial of Lexipafant, a platelet-activating factor antagonist, in human acute pancreatitis. *Br J Surg* 1995; 82: 1414–20.
336. McKay CJ, Curran F, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997;1239-43.

337. Johnson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW, McMahon MJ, Neoptolemos JP, McKay C, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001; 48: 62–69
338. Andersson E. Crosstalk between Inflammation and Coagulation in Acute Pancreatitis. Experimental and Clinical Studies. Doctoral thesis. Bulletin No. 138 from the Department of Surgery, Lund University, Sweden 2010.
339. Rabenstein T, Fischer B, Wiessner V, Schmidt H, Radespiel-Tröger M, Hochberger J, et al. Low molecular-weight heparin does not prevent acute post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:606-13.
340. Barkay O, Niv E, Santo E, Bruck R, Hallak A, Konikoff FM. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomised placebo-controlled trial. *Surg Endosc* 2008; 22:1971-6.
341. Lu XS, Qiu F, Li JQ, Fan QQ, Zhou RG, Ai YH, et al. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study. *Asian J Surg* 2009; 32:89-94.
342. Naumovski-Mihalic S, Papa B, Colic-Cvrlje V, Katicic M, Prskalo M, Sabaric B, et al. Strategy for the treatment of pancreatic pseudocyst. *Endoscopy* 1999; 31(Suppl).
343. Morgan DE, Baron TH, Smith JK, Robin ML, Kenney PJ. Pancreatitis fluid collection prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. *Radiology* 1997; 203:773-8.
344. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Intern J of Surg* 2015; 23: 68-74.
345. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 343-56.
346. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br. J. Surg* 2004; 91:1243-4.
347. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006; 332:1072-6.
348. Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22: 45-63.
349. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252–61.

350. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002; 24:223-7.
351. Carballo F, Martinez de Pancorbo C. Epidemiological aspects of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir* 1995; 66:155-8.
352. Svensson JO, Norback B, Bokey EL, Edlund Y. Changing pattern in aetiology of pancreatitis in an urban Swedish area. *Br J Surg* 1979; 66: 159-61.
353. Thomson SR, Hendry WS, McFarlane GA, Davidson AI. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1987; 74: 398-401.
354. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
355. Bogdan J, Elsaftawy A, Kaczmarzyk J, Jablecki J. Epidemiological characteristic of acute pancreatitis in Trzebnica district. *Pol Przegl Chir* 2012; 84:70-5.
356. Gislason H, Horn A, Hoem D, Andren-Sandberg A, Imsland AK, Soreide O et al. Acute pancreatitis in Bergen, Norway. A study on incidence, etiology and severity. *Scand J Surg* 2004; 93: 29-33.
357. Baig SJ, Rahed A, Sen S. A prospective study of the aetiology, severity and outcome of acute pancreatitis in Eastern India. *Trop Gastroenterol* 2008; 29:20-2.
358. Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California 1994-2001. *Pancreas* 2006; 336-44.
359. Ah-Tye PJ. Pancreatitis in remote Australia: an indigenous perspective. *Aust J Rural Health* 2001; 9: 134-7.
360. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002; 25:411-2.
361. Garg PK. Chronic pancreatitis in India and Asia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;118-24.
362. Robles-Diaz G, Gorelik FS. Alcohol and acute pancreatitis. *Yale J of Biology and Medicine* 1997; 70:77-82.
363. Novovic S, Anderson AM. Proinflammatory cytokines in alcohol or gallstone induced pancreatitis: A prospective study. *JOP J Pancreas (Online)* 2009; 10:256-62.
364. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mossner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998; 16:45-9.

365. Munoz A, Katerndahl DA. Diagnosis and management of acute pancreatitis. *Am Fam Physician* 2000; 62:164–74.
366. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis, *Clinica Chimica Acta* 362 (2005) 26–48.
367. Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH, Gerzof SG, Stern JS, Johnson WC, et al. Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28:865–9.
368. Orebaugh S. Normal Amylase Levels in the Presentation of Acute Pancreatitis. *American Journal of emergency medicine*. 1994; 12:21-4.
369. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:463– 9.
370. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001; 71:577– 82.
371. McKay AJ, Imrie CW, O’Neill J, Duncan JG. Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis? *Br J Surg* 1982; 69:369-72.
372. Lankisch PG, Schirren CA, Kunze E. Undetected fatal acute pancreatitis: Why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991; 86:322-6.
373. Lecesne R, Drouillard J. Acute pancreatitis. In: Baert AL, Delorme G, Van Hoe L, editors. *Radiology of the Pancreas*, Second ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999:123–42.
374. Neoptolemus JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide. A multicentre study. *Lancet* 2000; 355:1955-60.
375. Sandberg AA, Borgstrom A. Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *Journal of the Pancreas* 2002; 3:116–25.
376. Bhatia M, Fei LW, Cao Y, Hon YL, Huang J, Puneet P et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005; 5: 132–44.
377. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, et al. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *Journal of Biomarkers* 2015; Article ID 519534, 13 pages.
378. Yang CJ, Chen J, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: A systematic review. *Digestive and Liver Disease* 2014; 46: 446–51.

379. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B, Imrie CW, Baxter JN. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complications in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:919-23.
380. Widdison AL, Cunningham S. Immune function early in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:633-6.
381. Rinderknecht H. Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leukocyte stimulation? *Int J Pancreatol* 1988; 3:105-12.
382. Ogawa M. Acute pancreatitis and cytokines: “second attack” by septic complication leads to organ failure. *Pancreas* 1998; 16:312-5.
383. Gukovskaya AS, Vaquero E, Zaninovic V, Gorelick FS, Lulis AJ, Brennan ML et al. Neutrophils and NADPH oxidase mediate intrapancreatic trypsin activation in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 122:974-84.
384. Do JH. Mechanism of Severe AP: focusing on development and progression. *The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract* 2015; 20:115-23.
385. Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas* 2000; 20: 367–72.
386. Remes-Troche JM, Duarte-Rojo A, Morales G, Robles-Díaz G. Hemoconcentration is a poor predictor of severity in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7018–23.
387. Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 1989; 76 177–81.
388. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surgery* 2013; Article ID 367581, 10 pages.
389. Melzi D'Eril GV, Merlini G, Finazzi S, Bosoni T, Barakat B, Pezzilli R. Procalcitonin is not a reliable marker for the assessment of severity in acute pancreatitis without infectious complication. *Clin Chem* 2000; 46(3): 428-30.
390. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Horta DV, Papoila AL, Deus JR et al. C-reactive protein at 24 hours after hospital admission may have relevant prognostic accuracy in acute pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *GE Port J Gastroenterol*. 2015; 22:198-203.

391. Kylanpaa-Back ML, Takala A, Kemppainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 2001; 88:222–7.
392. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics, J. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *International Journal of Pancreatology* 2000; 28: 41–9.
393. Bulbuler N, Dogru O, Ayten R, Akbulut H, Ilhan YS, Cetinkaya Z. Procalcitonin is a predictive marker for severe acute pancreatitis. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 2006; 12:115–20.
394. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257-62.
395. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, et al. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2005; 243-5.
396. Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1593-7.
397. Janković R, Cvetanović V. Uloga prokalcitonina u dijagnozi i terapiji akutnog pankreatitisa. *SJAIT* 2011; 33:231-5.
398. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery*. 2009; 146: 72-81.
399. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin as a Marker of the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analytic Approach. *J Pancreas* 2005; 6:231-7.
400. Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakovet O, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; 46:233–8.
401. Frasquet J, Saez J, Trigo C, Martínez J, Such J, Pérez-Mateo M, et al. Early measurement of procalcitonin does not predict severity in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2003; 90:1129–30.
402. Kocak U, Ezer U, Vidinlisan S. Serum fibronectin in neonatal sepsis: is it valuable in early diagnosis and outcome prediction? *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39:428-32.

403. Aly R, Levit S. Adherence of *Staphylococcus aureus* to squamous epithelium: role of fibronectin and teichoic acid. *Rev Infect Dis* 1987; 9:341-50.
404. Proctor RA, Christman G, Mosher DF. Fibronectin-induced agglutination of *S. aureus* correlates with invasiveness. *J Lab Clin Med* 1984; 104:455-69.
405. Woods DE. Role of fibronectin in the pathogenesis of Gram-negative bacillary pneumonia. *Rev Infect Dis* 1987; 9:386-90.
406. Ruiz G, Veiga J, Gomez-Lus L, Carbajosa S, Prieto J. Plasmatic concentrations of fibronectin as marker of clinical course among septic patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:93-8.
407. Martin GR, Prieto JP, Veiga de Cabo J, Lus LG, Barberan J, Landa JMG, et al. Plasma fibronectin as a marker of sepsis. *International Journal of Infectious Diseases* 2004; 8: 236-43.
408. Pupek M, Pawlowicz R, Lindner K, Krzyzanowska-Golab D, Lemanska-Perek A, Panaszek B, et al. Occurrence of fibronectin–fibrin complexes in plasma of patients with multimorbidity due to the inflamm-aging phenomenon. *Experimental Gerontology* 2016; doi: 10.1016/j.exger.2016.02.006.
409. Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300:729-35.
410. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010; 38:26-34.
411. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood* 2002; 99:1053-9.
412. Ke L, Ni HB, Tong ZH, Li WQ, Li N, Li JS. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2012; 19:259–65.
413. Vinokurov MM, Savelev VV, Khlebnyi ES, Kershengol'ts BM. Clinical significance of complex evaluation of endogenic intoxication level in patients in the infectious phase of pancreatic necrosis. *Dal'nevostochnyi Meditsinskii Zhurnal* 2011; 2: 21-4.
414. Kountchev J, Bijuklic K, Bellmann R, Wiedermann CJ, Joannidis M. Reduction of D-dimer levels after therapeutic administration of antithrombin in acquired antithrombin deficiency of severe sepsis. *Critical Care* 2005; 9: 596-600.
415. Omarov TI, Sultanov GA, Ragimov VS. The comparative characteristics of the hemostatic system indices in the assessment of late complications of acute destructive pancreatitis. *World Journal of Medical Sciences* 2013; 8: 96-102.

416. Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, Milic N, Bumbasirevic V, Jeremic V, et al. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas* 2009; 38: 655-60.
417. Salomone T, Tosi P, Palareti G, Tomassetti P, Migliori M, Guariento A, et al. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer. *Pancreas* 2003; 26:111-6.
418. Boskovic A, Pasic S, Soldatovic I, Milinic N, Stankovic I. The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis. *Pancreatology* 2014; 14(5):330-4.
419. Papachristou GI, Whitcomb DC. Predictors of severity and necrosis in acute pancreatitis. *Gastroenterology Clinics of North America* 2004; 33(4): 871-90.
420. Ke L, Tong Z, Li W, Wu C, Li N, Windsor JA, et al. Predictors of critical acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Medicine* 2014; 93: e108.
421. Peters MJ, Nurmohamed MT, van Eijk IC, Verkleij CJ, Marx PF. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relation with inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1232-3.
422. Myles T, Nishimura T, Yun TH, Nagashima M, Morser J, Patterson AJ, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278:51059-67.
423. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407:258-64.
424. Sayilir A, Beyazit Y, Yesil Y, Albayrak M, Ekiz F, Celik T, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as an indicator of inflammation and disease severity in acute pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; doi:10.1016/j.clinre.2011.12.006.
425. Rooth E, Wallen H, Antovic A, von Arbin M, Kaponides G, Wahlgren N, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and its relationship to fibrinolysis and inflammation during the acute and convalescent phase of ischemic stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;365-70.
426. Saibeni S, Bottasso B, Spina L, Bajetta M, Danese S, Gasbarrini A, et al. Assessment of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) plasma levels in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1966-70.
427. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-92.

428. Fisher CJ Jr, Yan SB. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000; 28: 49-56.
429. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
430. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41.
431. Lindstrom O, Kylanpaa L, Mentula P, Puolakkainen P, Kemppainen E, Haapiainen R, et al. Upregulated but insufficient generation of activated protein C is associated with development of multiorgan failure in severe acute pancreatitis. *Crit Care* 2006; 10: R16.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

Značaj inflamatornih markera i poremećaja sistema hemostaze kod bolesnika sa akutnim pankreatitisom

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____ 2017.год.

Потпис аутора дисертације:

Александра К. Мешини Раковић
(Име, средње слово и презиме)

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације:

**Značaj inflamatornih markera i poremećaja sistema hemostaze kod
bolesnika sa akutnim pankreatitisom**

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____ 2017. god.

Потпис аутора дисертације:

Стевана К. Стевић Раковић
(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

Značaj inflamatornih markera i poremećaja sistema hemostaze kod bolesnika sa akutnim pankreatitisom

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)¹

У Нишу, _____ 2017.

Потпис аутора дисертације:

Снежана И. Стевановић Рајковић
(Име, средње слово и презиме)

¹ Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста.