

Univerzitet u Beogradu

Medicinski Fakultet

Mr. Sci. Med. Dr. Aleksandra Bošković

Uloga D-dimera u predviđanju toka i ishoda
akutnog pankreatitisa u dece

Doktorska disertacija

Beograd , 2014.

University of Belgrade

Medical Faculty

Mr. Sci. Med. Dr. Aleksandra Bošković

The role of D-dimer in prediction of the course
and outcome in pediatric acute pancreatitis

Doctoral Dissertation

Belgrade , 2014.

Mentor:

Prof. Dr. Srđan Pašić, vanredni profesor Medicinskog Fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

Komisija:

Prof. Dr. Nikola Milinić, vanredni profesor Medicinskog Fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr. Dragan Popović, vanredni profesor Medicinskog Fakulteta,
Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr. Dejan Marković, redovni profesor Stomatološkog Fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane _____

Uloga D-dimera u predviđanju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece

Aleksandra Bošković

Sažetak

UVOD: U poslednjih nekoliko godina zapaža se porast učestalosti akutnog pankreatitisa (AP) kod odraslih kao i kod dece. Prevalenca AP kod odraslih iznosi od 6–45/100.000 godišnje dok se u dečijoj populaciji kreće od 3,6 do 13,2 slučaja na 100.000 dece. Težina kliničke slike AP varira od blage forme do fulminantne životno ugrožavajuće, praćene brojnim komplikacijama. Zato je nastala potreba za određivanjem novog prognostičkog markera koji može pomoći pedijatrijama u predviđanju toka i ishoda AP. Poremećaji koagulacije koji nastaju u AP mogu biti različitog intenziteta od potrošne koaglopatije pa sve do fatalne diseminovane intravaskularne koagulacije (DIC). U ranije objavljenim studijama ispitivani su različiti parametri hemostaze kao potencijalni prognostički markeri toka i ishoda bolesti. Određivanje nivoa D-dimera, koji se od ranije koriste u kliničkoj praksi kao efikasno dijagnostičko sredstvo za dokazivanje dubokih venskih tromboza i plućne embolije, ima i značajnu ulogu u predviđanju toka bolesti u ranoj fazi akutnog pankreatitisa.

CILJ: Cilj ovog rada je utvrditi ulogu D- dimera u predviđanju nastanka dve najvažnije lokalne i sistemske komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (pseudocista pankreasa i sindrom multiplog popuštanja organa-MOF). Takođe smo analizirali korelaciju nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus) i ispitivali povezanost između nivoa D-dimera i ostalih laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa.

METOD: Studija je retrospektivna i obuhvatila je pacijente uzrasta do 18 godina koji su bili hospitalizovani u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "dr Vukan Čupić" u periodu od januara 2010. godine do kraja juna 2013. godine.

Dijagnoza akutnog pankreatitisa je postavljena na osnovu prisustva dva od tri kriterijuma: 1) karakteristični abdominalni bol, 2) nivo serumske amilaze i/ili lipaze najmanje 3 puta veći u odnosu na referentne vrednosti, 3) promene na pankreasu viđene primenom vizuelizacionih tehnika (ultrasonografije abdomena i/ili kompjuterizovane tomografije).

PAPS skor (Pediatric Acute Pancreatitis Severity score) i Revidirana Atlanta Klasifikacija su korišćeni za procenu težine kliničke slike. PAPS scoring sistem ima 8 parametara, koji se mere na prijemu u bolnicu kao i nakon 48h. Kriterijumi na prijemu su: uzrast < 7 godina, TM < 23kg, ukupan broj leukocita > $18,5 \times 10^9 / L$, LDH > 2000 IU/L. Kriterijumi nakon 48h od prijema su: hipokalcemija < 8,3mg/dl, hipoalbuminemija < 25mg/dl, gubitak tečnosti veći od 75ml/kg/48h i porast uree > 5mg/dl za 48h. Za svaki faktor se dodeljuje po jedan bod. Skor kod blagog oblika pankreatitisa iznosi ≤ 3 boda, a kod fulminantnog pankreatitisa > 3 boda. U Revidiranoj Atlanta Klasifikaciji postoje tri gradacije bolesti: blagi, umereno težak i težak AP. Blagi oblik AP je onaj u kome nema lokalnih kao ni sistemskih komplikacija. Umereno težak je onaj kod koga se javlja tranzitorni deficit nekog organskog sistema (koji traje < 2 dana), lokalne komplikacije i/ili egzacerbacija komorbiditeta. Težak oblik AP se karakteriše perzistentnim organskim deficitom (koji traje > 2 dana).

Osnovni podaci uključujući godine, pol, etiologiju i PAPS skor su beleženi na prijemu. Kod svih ispitanika nivo D-dimera zajedno sa drugim laboratorijskim parametrima (ukupnim brojem leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme (PT), serumska amilaza i lipaza, koncentracija kreatinina, bilirubina, uree, laktatdehidrogenaze (LDH) i C-reaktivnog proteina) su određivani odmah po prijemu (u proseku od 1-5 dana od početka bolesti).

Praćen je razvoj lokalnih komplikacija kao su pseudociste, hemoragije, distalne masne nekroze, i /ili sistemskih komplikacija kao što su edem pluća, potreba za mehaničkom ventilacijom, pozitivne hemokulture ili multiplo popuštanje organa (MOF).

REZULTATI: Studijom je obuhvaćeno 36 ispitanika, 15 (41,7%) muškog i 21 (58,3%) ženskog pola. Srednji uzrast ispitanika bio je $10,08 \pm 4,65$, medijana 10,5. Najveći broj ispitanika

7(19,4%) je imao AP u sklopu sistemske bolesti, 7(19,4%) ispitanika idiopatski, infektivni 6(16,7%), lekovima prouzrokovan AP kod 6(16,7%) ispitanika, urođeni poremećaji metabolizma kod 3(8,3%) ispitanika, kalkulozu žučne kese 3(8,3%) ispitanika, traumatu 2(5,6%) , strukturne anomalije 1(2,8%) ispitanika dok je kod 1(2,8%) ispitanika AP nastao posle ERCP (endoskopska retrogradna holangiopankreatigrafija). Šesnaest (44,4%) ispitanika je razvilo komplikacije AP. Pet(13,8%) ispitanika je imalo smrtni ishod.

Nivo D- dimera je bio značajno veći u grupi ispitanika sa pseudocistom, kod ispitanika koji su zahtevali mehaničku ventilaciju, kod ispitanika sa MOF-om kao kod ispitanika koji su imali smrtni ishod. Razlika u nivoima D-dimera kod ispitanika sa i bez komplikacija AP je bila statistički značajna, mediana 1189,5(271-4800) vs 172,5(105-1086) ($p < 0,001$). U predviđanju nastanka pseudociste površina ispod ROC krive za D-dimer je iznosila $AUC = 0,756, p = 0,038$. U predviđanju nastanka MOF-a, AUC za D-dimer je iznosila 0,914, $p = 0,008$. D-dimer je pokazao veliku preciznost u predviđanju nastanka pseudociste pankreasa sa optimalnom cut-off vrednošću od 442,5 $\mu\text{g/L}$, senzitivnosti (Sn) 100% i specifičnosti (Sp) 62,1%, dok je u predviđanju MOF-a optimalna cut-off vrednost 1189 $\mu\text{g/L}$, Sn 100%, a Sp 87,5%. Spearmanovim testom utvrđeno je da je korelacija D-dimera i prisustva ikterusa značajna ($z = -2,978, p = 0,001$).

Nivo D-dimera na prijemu je u pozitivnoj korelaciji sa nivoom LDH ($Rho = 0,310, p = 0,066$) sa nivoom PTTa ($Rho = 0,367, p = 0,028$) a narocito sa PAPS skorom ($Rho = 0,503, p = 0,002$) i Revidiranom Atlanta klasifikacijom ($Rho = 0,789, p = 0,001$). Korelacija D-dimera i CRP (kao najčešće korišćenog prognostičkog markera) nije statistički značajna ($Rho = 0,260, p = 0,125$). Upoređujući površine ispod ROC krive (AUCs) za svaki parametar, čini se da D- dimer ima prediktivnu moć sličnu PAPS skor (AUC $c = 0,638, p = 0,263$) u predviđanju pseudociste, ali i mnogo veću nego PAPS skor (AUC $c = 0,785, p = 0,066$) u predviđanju MOF-a.

ZAKLJUČAK: Naša studija je pokazala da su povišene vrednosti D-dimera udružene sa razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija akutnog pankreatitisa i u dečijoj populaciji. Rezultati ROC krive podržavaju ideju da D-dimer može biti bolji od LDH, CRP, PT -a kao i PAPS skora u predviđanju nastanka MOF-a kao i u predviđanju formiranja pseudociste pankreasa. Iz svega prethodno izloženog, možemo zaključiti da se D-dimer može koristiti kao jedina varijabla za predviđanje toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece.

Ključne reči: akutni pankreatitis; D-dimer; pseudocista; multiplo popuštanje organa

The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis

Aleksandra Bošković

Summary

BACKGROUND: Recently published articles describe an increasing incidence of acute pancreatitis (AP) in both children and adults. The prevalence of acute pancreatitis is estimated between 6–45 per 100.000 adults per year and between 3,6 and 13,2 cases per 100.000 children. The severity of acute pancreatitis can range from mild disease to a severe life-threatening disease associated with multiple complications. Therefore, there is a need for an ideal prognostic marker of disease severity that can help the pediatricians to predict clinical course and possible outcome of AP. Coagulation abnormalities always occur in AP, ranging from localized intravascular thrombosis to severe disseminated intravascular coagulation (DIC) and are related to disease severity. Several biochemical markers and haemostatic parameters have been used to assess severity and outcome of AP. Some previous studies reported that D-dimer level, commonly used parameter in the diagnosis of deep vein thrombosis as well as pulmonary embolism, have predictive power in the early phase of AP in adults .

THE AIM: The aim of this study was to assess the value of the plasma D-dimer level in the prediction of two most important local and systemic complications of acute pancreatitis in children (pseudocyst formation and multiple organ failure –MOF). We had also analyzed the correlation between D- dimer level and the presence of clinical signs of acute pancreatitis (tachycardia, hypotension, jaundice) and we examined the connection between D- dimer level and the other laboratory severity markers.

METHODS: In this retrospective study, all consecutive patients (age up to 18) with AP hospitalized at Mother and Child Health Care Institute, from January 2010 to July 2013 were studied.

Acute pancreatitis (AP) was defined as requiring 2 of 3 criteria: (1) abdominal pain compatible with AP, (2) serum amylase and/or lipase values ≥ 3 times upper limits of normal, (3) imaging findings of AP (abdominal ultrasound and /or CT scan). PAPS (Pediatric Acute Pancreatitis Severity Score) and The Revised Atlanta Classification have been used to assess disease severity. PAPS scoring system has eight parameters, four to be scored at admission and four by 48 h. The admission criteria are as follows: age < 7 yr, weight < 23 kg, white blood cell count $> 18,500 \times 10^9 / L$, and LDH $> 2,000$ IU/L. The 48-h criteria are trough calcium $< 8,3$ mg/dl, trough albumin $< 2,6$ mg/dl, fluid sequestration > 75 ml/kg/48 h, and a rise in BUN > 5 mg/dl. One point is assigned for each criterion met, then the patients with < 3 points are expected to have mild and with ≥ 3 points severe disease. The Revised Atlanta Classification categorized severity of the disease into 3 levels: mild, moderately severe, and severe. Mild acute pancreatitis lacks both organ failure and local or systemic complications. Moderately severe acute pancreatitis has transient organ failure (organ failure of < 2 days), local complications, and/or exacerbation of coexistent disease. Severe acute pancreatitis is defined by the presence of persistent organ failure (organ failure that persists for ≥ 2 days).

Baseline data including age, sex, etiology and PAPS score were recorded on admission. In all patients, the plasma D-dimer level together with other routine laboratory parameters [white blood cell, hematocrit, prothrombin time (PT), serum amylase and lipase level, serum concentrations of creatinine, bilirubin, urea nitrogen, lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP)] were measured on admission (usually 1-5 days after the onset of the disease).

The development of local complication such as pseudocyst, haemorrhagia or distant fat necrosis and/or systemic complication such as pleural effusion, need for mechanical ventilation, positive blood culture or multiple organ failure (MOF) were recorded.

RESULTS: Thirty-six children were included in this study, 15 (41,7%) males and 21(58,3%) females. The mean age at a presentation was $10,08 \pm 4,65$ median 10,5. Etiology of pancreatitis was stratified into systemic 7 (19,4%) patients, idiopathic 7 (19,4%), infectious 6 (16,7%), medication-induced 6 (16,7%), metabolic 3 (8,3%) patients, gallstone 3 (8,3%), traumatic 2 (5,6%) or structural in 1 (2,8%) and one patient (2,8%) had post ERCP pancreatitis. Sixteen (44,4%) of the 36 patients developed complications. Five patients (13,8%) died in hospital.

The D-dimer level was significantly higher in patients with pseudocyst, in patients requiring mechanical ventilation, patients with MOF and in patients who died. The difference in D-dimer level in patients with and without complications was significant median 1189,5(271-4800) vs 172,5(105-1086) ($p < 0,001$). In the prediction of pseudocyst formation, the area under the curve (AUCs) for the D-dimer level was 0,756, $p = 0,038$. In the prediction of the development of MOF, AUCs for the plasma levels of D-dimer was 0,914, $p = 0,008$. D-dimer showed high precision in the prediction of pseudocyst formation, with the optimal cut-off values of 442,5 $\mu\text{g/L}$, Sensitivity(Sn) 100%, Specificity(Sp) 62,1% and in the prediction of MOF with optimal cut-off value 1189 $\mu\text{g/L}$, Sn 100% and Sp 87,5%. Spearman correlation test showed significant correlation between D-dimer level and jaundice ($z = -2,978, p = 0,001$).

The levels of D-dimer on admission correlated with LDH level ($\text{Rho} = 0,310, p = 0,066$), with PT ($\text{Rho} = 0,367, p = 0,028$), and especially with PAPS score ($\text{Rho} = 0,503, p = 0,002$) and with The Revised Atlanta Classification ($\text{Rho} = 0,789, p < 0,001$). The correlation of D-dimer and CRP (common prognostic factor for the severity of acute pancreatitis) is not significant ($\text{Rho} = 0,260, p = 0,125$). According to the AUCs of each parameter, D-dimer have predictive power similar to that of the PAPS score (AUC $c = 0,638, p = 0,263$) for the prediction of pseudocyst, but much higher than that of the PAPS score (AUC $c = 0,785, p = 0,066$) for the prediction of MOF.

CONCLUSION: Our study showed that D-dimer level is higher in the children who will develop local or systemic complications of acute pancreatitis. According to the areas under the curve (AUCs) D-dimer might be better predictor than LDH, CRP, PT and PAPS score, in the prediction of the development of multiple organ failure or pseudocyst formation. In conclusion, D-dimer level may be a single useful predictor of severity in pediatric acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis; D-dimer; pseudocyst; multiple organ failure

Sadržaj

1.Uvod.....	1
2.Incidencija.....	3
3.Patofiziologija.....	4
4. Etiologija.....	6
5.Klinička slika.....	7
6.Dijagnostika.....	7
7.Terapija.....	10
8.Komplikacije.....	10
9.Uloga D-dimera.....	12
10. Metodologija.....	13
11. Cilj rada	17
12.Rezultati rada.....	18
12.1 Demografski podaci i kliničke karakteristike ispitanika.....	18
12.2. Ispitivanje prediktivne vrednosti nivoa D-dimera za nastanak dve najvažnije sistemske i lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa).....	22
12.3. Analiziranje korelacije između nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus).....	26
12.4. Ispitivanje povezanosti između nivoa D-dimera i laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (C-reaktivni protein, ukupan broj leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, bilirubin, kalcijum).....	31
13.Diskusija.....	38
13.1 Demografski podaci i kliničke karakteristike ispitanika.....	38

13.2. Ispitivanje prediktivne vrednosti nivoa D-dimera za nastanak dve najvažnije sistemske i lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa).....	41
13.3. Analiziranje korelacije između nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus).....	44
13.4. Ispitivanje povezanosti između nivoa D-dimera i laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (C-reaktivni protein, ukupan broj leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, bilirubin, kalcijum).....	45
14. Zaključak.....	47
Literatura.....	49

1.Uvod

Akutni pankreatitis (AP) je akutno zapaljenje pankreasa praćeno akutnim bolom u trbuhu i povišenjem nivoa pankreasnih enzima u krvi i urinu. Stopa incidencije akutnog pankreatitisa iznosi od 5 do 73/ 100.000 godišnje (1,2,3). Ranije se smatralo da je ova bolest veoma retka. U novijim studijama autori navode da je incidencija i prevalencija u dečijem dobu u porastu (1,2,3). Najčešći uzroci akutnog pankreatitisa kod dece su: infekcije izazvane mikroorganizmima (virus parotitisa, virus hepatitisa B, virus rubele, koksaki virusi, Epstein-Barr virus, mikoplazma, kampilobakter, salmonela), trauma, urođeni poremećaji metabolizma (cistična fibroza, deficit alfa-1 antitripsina, hereditarna hiperlipidemija, hiperparatireoidizam), sistemske bolesti (sistemski eritemski lupus, Henoch-Schonlein purpura), lekovi (azatioprin), nutritivni činioci, kao i hereditarni ili idiopatski uzroci (4). Bolest je najčešće blagog toka i prolazi spontano. Veoma retko, tok bolesti je fulminantan i praćen je šokom sa mogućim letalnim ishodom (4). U akutnoj fazi bolesti dolazi do poremećaja mikrocirkulacije zbog poremećaja koagulacije koji se može ispoljiti kao potrošna koagulopatija, diseminovana intravaskularna tromboza, lokalizovana tromboza ili fatalna diseminovana intravaskularna koagulacija (DIC) (5).

Poremećaji koagulacije su u osnovi patogeneze sistemskih i lokalnih komplikacija pankreatitisa (6,7,8). U ranije objavljenim studijama ispitivani su različiti parametri hemostaze kao potencijalni prognostički markeri toka i ishoda bolesti (6,9,10). Određivanje nivoa D-dimera, koji se od ranije koriste u kliničkoj praksi kao efikasno dijagnostičko sredstvo za dokazivanje dubokih venskih tromboza i plućne embolije (11,12), ima i značajnu ulogu u predviđanju toka bolesti u ranoj fazi akutnog pankreatitisa. Mehanizam koji dovodi do porasta nivoa D-dimera u plazmi posledica je multiple intravaskularne tromboze (koja se može videti na histopatološkom preparatu u tkivu pankreasa) i procesa aktivisane fibrinolize (7,13). Salomone i saradnici su dokazali da se nivo D-dimera u plazmi značajno razlikuje kod pacijenata sa pankreatitisom koji prate komplikacije u odnosu na pacijente bez komplikacija (9). Radenković i saradnici navode da je određivanje D- dimera precizan metod u identifikaciji pacijenata kod kojih će se razviti multiplo popuštanje organa (multiple organ dysfunction syndrome - MODS) u daljem toku

bolesti, nezavisno da li se D-dimeri određuju odmah po prijemu bolesnika sa pankreatitisom ili 24 časa posle prijema u bolnicu (10). Kod fulminantnog toka, najvažnije je predvideti nastanak multiplog popuštanja organa, kao i razvoja sekundarne bakterijske infekcije pankreasa. Vrednost D-dimera u predviđanju nastanka dva navedena fenomena je od značaja, i korišćenje ovog parametra moglo bi da pomogne u pravovremenom započinjanju agresivne terapije . Lu Ke i saradnici su ispitivali ulogu D-dimera kao indikatora aktivnosti bolesti u fulminantnom AP, mereći nivo D- dimera u plazmi tri uzastopna dana, koristeći maksimalnu i srednju vrednost. U studiji se navodi da je povišen nivo D- dimera udružen sa multiplim popuštanjem organa i da predstavlja senzitivn prediktor sekundarne bakterijske infekcije pankreasa. Takođe, autori navode da je maksimalna i srednja vrednost D-dimera u korelaciji sa maksimalnom i srednjom vrednošću C-reaktivnog proteina, tačnije da je bolji pokazatelj za predviđanje MODS-a i pankreasne infekcije (14).

Određivanje nivoa D- dimera je jednostavno, jeftino i primenjivo u rutinskom radu kliničkih laboratorija. U samo nekoliko studija u adultnoj populaciji prikazana je i mogućnost da nivo D-dimera može da predvidi tok i ishod AP (6,9,10,14).

Nema objavljenih radova sprovedenih studija u našoj zemlji, kao ni u inostranstvu, koja su ispitivala serumske nivoe D-dimera u predviđanju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dečijoj populaciji.

2. Incidencija

U poslednjih nekoliko godina zapaža se porast učestalosti AP kod odraslih kao i kod dece što se može objasniti boljim predznanjem i prepoznavanjem AP..

Prevalencija AP kod odraslih iznosi od 6–45/100.000 godišnje. U novijim studijama autori navode da je prevalencija i incidencija kod dece u porastu i kreće se od 3,6 do 13,2 slučaja na 100.000 dece, što potvrđuje da AP nije retka bolest u dečijem uzrastu kako se ranije mislilo.

U nekoliko studija prikazan je porast incidencije AP kod dece u poslednjih 10-15 godina. Lopez (15) prvi uočava povećanje incidencije u Dečijoj bolnici u Dalasu sa 5 na 113 pacijenata u periodu od 1993. do 1998. godine. Njega sledi Werlin (16), koji zapaža porast incidencije od 64% u periodu od 1996. do 2000. godine. Slične su studije i iz Meksika, Australije i Sjedinjenih Država (17-20).

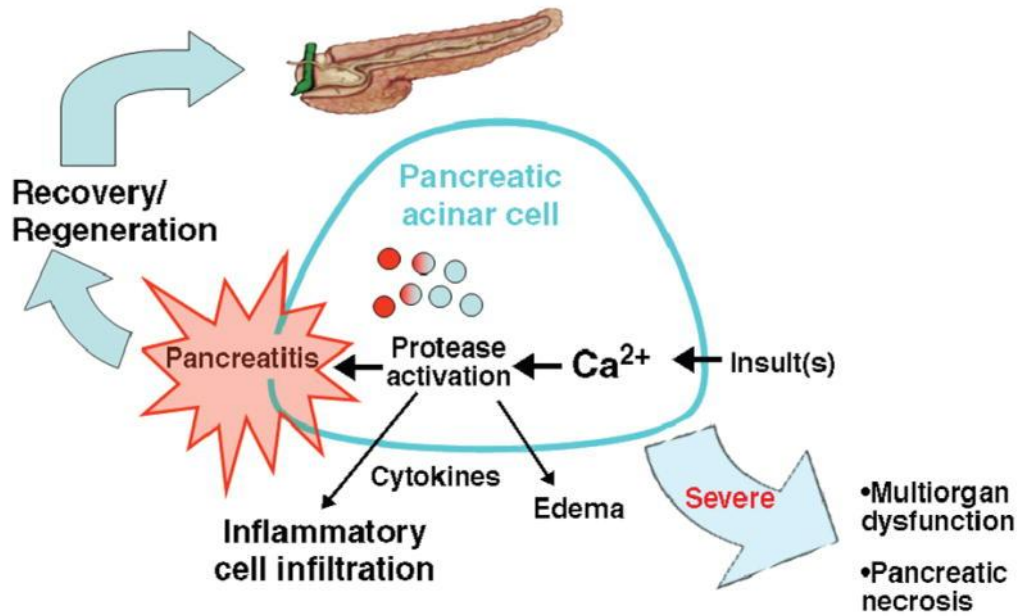
Uzrok porasta incidencije nije u potpunosti objašnjen i najverovatnije je multifaktorijalan. Jedna australijska studija pretpostavlja da je za porast incidencije AP kod dece odgovorna povećana učestalost sistemskih bolesti kod kojih se kao komplikacija razvija AP (20). Takođe je moguće da je znatno veći broj dece upućen u tercijarne ustanove gde je moguća kvalitetnija dijagnostika, kao i da je razlog porasta incidencije AP veća dostupnost testova za određivanje nivoa serumskih amilaza i lipaza (17,18).

U nekoliko studija je određivana incidencija AP kod dece. Jedna je iz Sjedinjenih Američkih Država (The Children's Hospital of Pittsburgh), koja procenjuje incidenciju na 13,2 slučaja na 100.000 bolesnika dečijeg uzrasta godišnje ili približno 1: 7500 (17). Druga studija iz Australije (The Royal Children's Hospital, Melbourne), procenjuje incidenciju na 3,6 slučaja na 100.000/godišnje, ili približno 1: 28.000 (20). Ove studije pokazuju da AP predstavlja značajnu bolest u pedijatrijskom uzrastu sa većom učestalošću nego što se ranije mislilo.

3. Patofiziologija

Mehanizam nastanka karakterističnih inflamatornih promena pankreasa nije uvek isti, te patogeneza do danas ostaje nejasna (slika 1). Trenutno uverenje je da uprkos različitim etiološkim uzročnicima inflamacija u akutnom pankreatitisu nastaje kao rezultat istog procesa. Aberantna aktivacija Ca^{++} kanala u acinusnim ćelijama pankreasa dovodi do prevremenog aktiviranja intraacinusnih pankreasnih proenzima ili zimogena (21). Aktivirani zimogeni, narocito tripsin, su odgovorni za oštećenje acinusnih ćelija pankreasa, a posledično i za produkciju citokina kao što je i faktor nekroze tumora- α (22,75-85). Ovi citokini dovode do akutnog inflamatornog odgovora i različitog stepena ekstrapankreatične inflamacije. Pankreasna ishemija nastaje sekundarno na polju inflamacije (23). Postoji nekoliko protektivnih mehanizama za sprečavanje nastanka pankreatitisa, koji uključuju kompartmentizaciju pankreasnih enzima i autodegradaciju tripsina kao i aktivaciju endogenih inhibitora tripsina kao što je SPINK1 (slika 1).

Slika 1. Mehanizam nastanka pankresne inflamacije u akutnom pankreatitisu-New England Journal of Medicine



4. Etiologija

Brojni su faktori koji mogu uzrokovati nastanak akutnog pankreatitisa (5). Akutni pankreatitis može nastati u sklopu sistemske bolesti ili nakon transplantacije organa (24,25). Mehanizam nastanka pankreatitisa u ovim bolestima ostaje nepoznat, najverovatnije je multifaktorijalan. Opstrukcija hloedohusa kalkulusima kao uzrok AP je češća nego što se ranije mislilo. Strukturne anomalije kao što su pancreas divisum, hloedohalna cista, duodenalne ciste i duplikature, zatim Crohnova bolest i duodenalni ulkus takođe mogu napraviti opstrukciju izvodnih kanala pankreasa i dovesti do razvoja AP. Trauma i dalje ostaje jedan od vodećih etioloških uzročnika AP kod dece. Različiti lekovi (antikoagulantni lekovi, citostatici) dovode do toksičnog AP najverovatnije uticajem lekova ili njihovih metabolita na intraćelijski metabolizam tkiva pankreasa.

Najčešći uzroci akutnog pankreatitisa kod dece su: infekcije izazvane mikroorganizmima (virus parotitisa, virus hepatitisa B, virus rubele, koksaki virusi, Epstein-Barr virus, mikoplazma, kampilobakter, salmonela), trauma, urođeni poremećaji metabolizma (cistična fibroza, deficit alfa-1 antitripsina, hereditarna hiperlipidemija, hiperparatireoidizam), sistemske bolesti (sistemski eritemski lupus, Henoch-Schonlein purpura), lekovi (azatioprin), nutritivni činioci, kao i hereditarni ili idiopatski uzroci (4).

5. Klinička slika

Najizraženiji simptom akutnog pankreatitisa je abdominalni bol koja se javlja kod 80% do 95% obolele dece (26–31). Najčešća lokalizacija bola je epigastrična regija (62%–89% slučajeva) (26,32,33), zatim epigastrični bol praćen bolom u leđima (u <10% slučajeva) (16,28), dok je sama iradijacija bola u leđa nešto ređa (1,6%–5,6%) (30,32,33). Difuzni abdominalni bol se javlja kod 12% do 20% pacijenata (26,30,31).

Drugi simptom po učestalosti je mučnina ili povraćanje u 40% do 80% pacijenata (16,19,27,29–35). Ostali simptomi uključuju povišenu telesnu temperaturu, žuticu, slobodnu tečnost u abdomenu i/ili pleuralni izliv.

6. Dijagnostika

Adultni gastroenterolozi su usvojili kriterijume za postavljanje dijagnoze AP na konferenciji u Atlanti 1992, godine. Po istim kriterijumima se rukovode i pedijatrijski gastroenterolozi. Uslov za postavljanje dijagnoze akutnog pankreatitisa je prisustvo dva od tri parametra: (1.) tipični abdominalni bol, (2.) povećanje amilaza / lipaza \geq tri puta od njihovih normalnih vrednosti i/ili (3.) potvrda AP ultrazvučnim pregledom ili nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR) (36).

Serumske amilaze i lipaze

Povišenje koncentracija serumskih amilaza i lipaza je najčešći biohemijski marker AP. U pedijatrijskim studijama senzitivnost povišenih koncentracija amilaza u dijagnostici AP se kreće od 50% do 85% (16,19,27,28,32,33,35,37), a senzitivnost povišenih koncentracija lipaza je nešto veća i kreće se u rasponu od 65% do 93% (16,19,27,32,33).

Radiografske analize

Radiografske metode imaju značajnu ulogu u dijagnostici AP. Ultrazvuk je najčešće primenjivana tehnika u dijagnostici AP u dečijoj populaciji. Takođe je ovom tehnikom moguće isključiti mnoge druge uzroke akutnog abdomena (kao što su apendicitis, intususcepcija creva i volvulus). U otkrivanju kalkulusa žučne kese ultrazvuk ima superiorniju ulogu u odnosu na CT (38). Dva glavna nedostatka UZ pregleda su nemogućnost vizuelizacije tkiva pankreasa u slučaju prepunjenosti creva gasom i otežana vizuelizacija pankreasa u gojazne dece. Ultrazvučni nalaz AP uključuje promenu u ehogenosti tkiva pankreasa, pojavu edema ili peripankreasne tečne kolekcije. Ultrazvučno viđene promene pankreasa se ne sreću uvek u toku AP, ali su u novijim studijama uočene kod velikog broja dece (56%–84%) (16,19,26–30,32,33,47).

Kompjuterizovana tomografija (CT) inicijalno se ne preporučuje za dijagnostiku AP, osim u slučajevima kada je dijagnoza nejasna (39,40). CT može biti od koristi nekoliko dana po nastanku AP za dijagnostiku pankreasne nekroze (39–41). Ne postoje trenutne preporuke za nuklearnu magnetnu rezonancu (NMR) u dijagnostici AP ali je verovatno da će u budućnosti i ovaj modalitet zauzeti svoje mesto (42).

Važno je naglasiti da abdominalni bol udružen sa AP u dečijem uzrastu može biti nejasan i bez iradijacije u leđa. Povišenje nivoa serumskih lipaza je specifičniji nalaz u dečijem uzrastu, iako se može naći i povišenje amilaze i/ ili lipaza. Što se tiče „imidžing“ metoda u pedijatriji se češće primenjuje ultrazvučna dijagnostika zbog manjeg nivoa radijacije kao i zbog poteškoća u

izvođenju drugih procedura uslovljenih uzrastom pacijenata kao i neophodnošću primene sedacije (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija-ERCP, endoskopska ultrasonografija kao i nuklearna magnetna rezonanca).

Ultrazvučni nalaz kompatibilan sa akutnim pankreatitisom uključuje: pankreasni edem, pankreasnu ili peripankreasnu nekrozu, peripankreasnu inflamaciju, slobodnu tečnost u abdomenu, pankreasnu hemoragiju, apsces ili pseudocistu pankreasa.

7. Terapija

U današnje vreme terapija AP nije promenjena u odnosu na prethodne decenije. Glavni terapijski cilj je smanjenje bola, intravenska nadoknada tečnosti, rano otkrivanje eventualnih komplikacija kao i restitucija pankreasnih enzima(24). Nadoknada volumena je bitna za održavanje kardiovaskularnog sistema kao i sprečavanje razvoja pankreasne nekroze(62,63). Do skoro je parenteralna ishrana smatrana jedinom opcijom, međutim skorije studije pokazuju da enteralna ishrana u fazi akutnog pankreatitisa daje manje komplikacija (43,64-74). Upotreba antibiotika ostaje rezervisana za teže kliničke prezentacije AP (59-61).

8. Komplikacije

Komplikacije AP se mogu podeliti na lokalne i sistemske . Lokalne obuhvataju pojavu pseudocista pankreasa, apscese, hemoragije, nekrozu tkiva pankreasa, infarkt zida creva, opstruktivnu žuticu. U sistemske komplikacije spadaju hipovolemija, šok, sepsa, edem pluća, renalna insuficijencija, kongestivna srčana insuficijencija i metabolički poremećaji (50-58).

Akutni pankreatitis je u dečijem uzrastu najčešće blagog toka, i veoma retko može biti fulminantan, praćen šokom i letalnim ishodom. Postoji nekoliko scoring sistema za predviđanje toka i ishoda AP u adultnoj populaciji (Ranson, Glasgow, APACHE) (44-46). Ni jedan od njih nije apsolutno primenjiv na dečiju populaciju. Njihovom modifikacijom nastao je Pediatric Acute Pancreatitis Severity Score (PAPS)

(25). Skorovanje se vrši na osnovu 8 faktora : uzrast < 7 godina, TM < 23kg, ukupan broj leukocita > $18,5 \times 10^9 / L$, LDH > 2000IU/L, gubitak tečnosti veći od 75ml/kg/48h i porast uree > 5mg/dl za 48h, hipoalbuminemija <2,5mg/dl i hipokalcemija <8,3mg/dl (12,13).

Za svaki faktor se dodeljuje po jedan bod. Skor kod blagog oblika pankreatitisa iznosi ≤ 3 boda, a kod fulminantnog pankreatitisa > 3 boda.

Mlađi uzrast kao i niža telesna masa deteta predstavljaju takođe veći rizik za nastanak teže kliničke slike AP.

Iako akutni pankreatitis može biti životno ugrožavajuća bolest, u dečijem uzrastu to ipak nije tako često kao u adultnoj populaciji (24). Kao uzrok ranog letalnog ishoda najčešće se okrivljuje šok ili respiratorna insuficijencija. Kasne potencijalno letalne komplikacije su uglavnom udružene sa nastankom pankreasne nekroze i/ili multiplog popuštanja organa. Na sreću pankreasna nekroza se jako retko javlja u dečijem uzrastu, a jedna multicentrična studija procenjuje učestalost na samo 1 : 380 opserviranih pacijenata (0,3%) (24,25).

9. Uloga D -dimera u AP

Poremećaji koagulacije su u osnovi patogeneze sistemskih i lokalnih komplikacija akutnog pankreatitisa (6,7,8).

Poremećaj fibrinolize se takođe može videti u toku akutnog pankreatitisa. Aktivacija fibrinolitičkog sistema ima za cilj da smanji depozite fibrina na mestu povrede krvnog suda kao i da obezbedi normalan protok krvi. Plazmin, enzim koji razlaže fibrinske ugruške nastaje od od plazminogena u prisustvu tkivnog aktivatora plazminogena (engl.tissue plasminogen activator - tPA) ili urokinaza-plazminogen aktivatora (engl. urokinaseplasminogen activator -uPA). Plazmin razlaže fibrin i tako stvara degradacione produkte fibrina među kojima je i D-dimer(48).

Određivanje nivoa D-dimera, koji se od ranije koristi u kliničkoj praksi kao efikasno dijagnostičko sredstvo za dokazivanje dubokih venskih tromboza i plućne embolije (11,12), ima i značajnu ulogu u predviđanju toka bolesti u ranoj fazi akutnog pankreatitisa. Mehanizam koji dovodi do porasta nivoa D-dimera u plazmi posledica je multiple intravaskularne tromboze (koja se može videti na histopatološkom preparatu u tkivu pankreasa) i procesa aktivisane fibrinolize (7,13).

10 .Materijal i metode

Vreme i mesto studije:

Kohortna studija je sprovedena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “dr Vukan Čupić” u periodu od januara 2010. godine do kraja juna 2013. godine. Studija je obuhvatila ispitanike uzrasta od 1 do 17 godina, oba pola kod kojih je dijagnoza akutnog pankreatitisa, različite etiologije, postavljena .

Ispitanici-jedinice posmatranja:

Kriterijumi za uključenje u studiju su bili: uzrast od 0-18 godina, postavljena dijagnoza akutnog pankreatitisa različite etiologije.

Kriterijumi za isključenje iz studije su: pacijenti koji su imali ranije atake akutnog pankreatitisa, koji su imali hiruršku intervenciju pre prijema, kao i pacijenti sa poznatim poremećajem koagulacije.

Klinička metodologija:

Dijagnoza akutnog pankreatitisa je postavljena na osnovu anamnestičkih podataka, laboratorijskih analiza (nivoa serumske amilaze i lipaze koji je najmanje 3 puta povišeni u odnosu na normalne vrednosti) kao i primenom vizuelizacionih tehnika (UZ abomena, ili CT, ili NMR).

Od anamnestičkih podataka prikupljeni su: uzrast, pol, prisustvo/odsustvo abdominalnog bola, mučnine, povraćanja, temperature, ikterusa, kao i lična i porodična anmneza (hereditarni pankreatitis, hereditarni deficit lipoprotein lipaze, familijarna hipertriglicerinemija).

Od laboratorijskih analiza prikupljeni su: biohemijski i hemostatski parametri i krvna slika.

Od parametara krvne slike određivan je broj leukocita, eritrocita, trombocita i vrednosti hematokrita i hemoglobina.

Od biohemijskih parametara određivani su: C-reaktivni protein (CRP), glikemija, proteini, albumini, urea, kreatinin, amilaze, lipaze, transaminaze, bilirubin, laktatdehidrogenaza (LDH) i elektrolitni status.

Od hemostatskih parametara: protrombinsko vreme (PT), parcijalno tromboplastinsko vreme (PTT) i fibrinogen.

Kod svih ispitanika na prijemu je određen nivo D-dimera iz uzorka krvi za laboratorijske analize.

Klasifikacija akutnog pankreatitisa na blagi i fulminantni je određena na osnovu modifikovanog scoring sistema aktivnosti akutnog pankreatitisa kod dece (Pediatric Acute Pancreatitis Severity Score-PAPS) na osnovu 8 faktora: uzrast < 7 godina, TM < 23kg, ukupan broj leukocita > $18,5 \times 10^9 / L$, LDH > 2000IU/L, gubitak tečnosti veći od 75ml/kg/48h i porast uree > 5mg/dl za 48h, hipoalbuminemija < 25mg/dl i hipokalcemija < 8,3mg/dl (2,12,13). Za svaki faktor se dodeljuje po jedan bod. Skor kod blagog oblika pankreatitisa iznosi ≤ 3 boda, a kod fulminantnog pankreatitisa > 3 boda.

U ovoj studiji korišćena je i Revidirana Atlanta Klasifikacija akutnih pankreatitisa iz 2012. godine. u kojoj postoje tri gradacije: blagi, umereno težan i težak oblik AP (15). Blagi oblik AP je onaj u kome nema lokalnih kao ni sistemskih klasifikacija. Umereno težak je onaj kod koga se javlja tranzitorni deficit nekog organskog sistema (plućna, renalna i/ ili cirkulatorna insuficijencija, a koji traje kraće od dva dana), lokalne komplikacije i/ili egzacerbacija komorbiditeta. Težak oblik AP se karakteriše perzistentnim organskim deficitom. Ovom klasifikacijom pojam pseudociste je revidiran i prihvaćena je nova terminologija gde je ANC (acute necrotic collection) kolekcija tečnosti i nekrotičnog tkiva pankreasa ili peripankreatičnog tkiva koja nastaje u prve četiri nedelje bolesti, dok je WON (Wall-off necrosis) zrela, jasno definisana inkapsulirana nekrotična kolekcija koja nastaje nakon četiri nedelje trajanja bolesti.

U studiji su praćene lokalne (pseudocista, flegmona, absces, infarkt zida creva, opstruktivna žutica) i sistemske komplikacije akutnog pankreatitisa (hipovolemija, šok, sepsa, edem pluća, renalna insuficijencija, kongestivna srčana insuficijencija i metabolički poremećaji).

Sindrom multiplog popuštanja organa (MOF) je definisan kao kombinacija popuštanja dva glavna organska sistema respiratorni, kardiovaskularni i/ili renalni.

Akutna respiratorna insuficijencija je definisana PaO_2 ispod 60mmHg. Akutna renalna insuficijencija je definisana kao porast kreatinina od 2mg/dl. Šok je definisan kao potreba za vazoaktivnim lekovima (epinefrin, norepinefrin ili dopamina).

Lokalne komplikacije su definisane na osnovu objektivnih kriterijuma ultrasonografije kao i kompjuterizovane tomografije (CT). Distalna masna nekroza je definisana kao polje masne nekroze viđeno na serozi creva u toku operacije i patohistološki potvrđeno. Dva pacijenata su imala peritonealnu drenažu (jedan sa idiopatskim AP i jedan sa L-asparginaza indukovanim AP). Kod poslednjeg pacijenta je takođe urađena eksplorativna laparotomija.

STATISTIČKA metodologija:

U ovoj studiji su korišćene deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih analitičkih statističkih metoda korišćeni su apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (SD , SD^2 , I). Od analitičkih statističkih metoda testovi razlike i analiza povezanosti. Od testova razlike korišćeni su parametarski testovi (t test za dva nezavisna uzorka) i neparametarski testovi (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test). U analizi povezanosti korišćena je korelaciona analiza (Pirsonova i Spirmanova) i logistička regresiona analiza. Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički pomoću stubičastog, pitastog i dijagrama rasturanja. Podaci su obrađeni pomoću SPSS 12.0 softverskog paketa.

11. Ciljevi

1. Ispitivanje prediktivne vrednosti nivoa D-dimera za nastanak dve najvažnije sistemske i lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa).
2. Analiziranje korelacije između nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus).
3. Ispitivanje povezanosti između nivoa D-dimera i laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita, ukupan broj leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, kreatinin, bilirubin, kalcijum).

12. Rezultati

12.1. Demografski podaci i kliničke karakteristike ispitanika

12.1.1. Polna distribucija ispitanika sa AP

U navedenom osnovnom skupu dece sa akutnim pankreatitisom obuhvaćeno je 36 ispitanika, oba pola, uzrasta od 1-17 godina, koja su u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Srbije ispitivani i lečeni u periodu od januara 2010. godine do juna 2013. godine.

Iz navedenog osnovnog skupa dece (36 ispitanika) sa AP, 21 ispitanik je bio ženskog pola, dok je 15 ispitanika bilo muškog pola (tabela1). Zastupljenost ženskog pola (58,3%) u odnosu na muški (41,7%) je neznatno viša i iznosi 1,4:1 (Hi-kvadrat test $p=0,317$).

12.1.2. Uzrastna distribucija ispitanika sa AP

Ispitanici iz navedenog osnovnog skupa dece su podeljeni u dve grupe: prva grupa uzrasta od 1 do-7. godina i druga grupa uzrasta starijeg od 7. godina. U prvoj grupi smo imali 10 (27,8%) ispitanika sa AP, a u drugoj grupi 26 (87,2%) (tabela1).

Razlika u uzrastnoj distribuciji ispitanika sa AP je statistički značajna (Hi- kvadrat test, $p=0,0077$).

U našoj grupi od 36 ispitanika najstariji je imao 17 godina, a najmlađi 1 godinu, srednji uzrast je 10,8 godina, medijana 10,05.

12.1.3. Telesna masa ispitanika sa AP

Ispitanici iz navedenog osnovnog skupa dece podeljeni su u dve grupe u odnosu na TM: prvu grupu čine ispitanici $TM \leq 23\text{kg}$, dok drugu grupu čine ispitanici $TM > 23\text{kg}$ (tabela 1). Postoji statistički značajna razlika između ovih grupa (Hi-kvadrat test $p=0,0009$).

12.1.4. Etiološki uzročnici AP

U navedenom osnovnom skupu od 36 ispitanika sa AP najveći broj ispitanika 7(19,4%) je imao AP u sklopu sistemske bolesti, 7(19,4%) ispitanika idiopatski AP, a za njima po učestalosti slede infektivni uzročnici AP kod 6(16,7%), i AP nastao usled toksičnog dejstva medikamenata kod preostalih 6 (16,7%) ispitanika. Ostale etiološke uzroke AP čine urođeni poremećaji metabolizma kod 3(8,3%) ispitanika, opstrukcija žučne kese kalkulusima kod 3(8,3%) ispitanika, trauma kod 2 (5,6%) i strukturne anomalije kod 1(2,8%) kao i AP nastao posle ERCP (endoskopska retrogradna holangiopankreatigrafija) kod 1(2,8%) ispitanika (tabela 1).

Tabela 1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa AP

Uzrast (godine)	10,08 (1-17)
Pol	15(41,7%) dečaci/23 devojčica(58,3%)
TM (kg)	≤ 23kg 8 (22,2%) >23kg 28(77,8%)
Etiologija	7 sistemska bolest (19,4%) 7 idiopatski (19,%) 6 infektivni (16,7%) 6 medikamentozni (16,7%) 3 poremećaj metabolizma (8,3%) 3 kalkuloza žučne kese (8,3%) 2 traumatski (5,6%) 1 strukturne anomalije (2,8%) 1 post ERCP (2,8%)
PAPS scor	scor ≥3 (13,8%) scor <3 (86,2%)
Revidirana Atlanta Klasifikacija	blagi oblik AP 20(55,5%) umereno težak 8(22,2%) težak oblik 8(22,2%)

12.1.5. PAPS scor i komplikacije AP

Kod svih ispitanika iz navedenog osnovnog skupa dece sa AP određivan je PAPS skor (Pediatric Acute Pancreatitis Severity Score) na prijemu. Pet (13,8%) ispitanika je imalo teži oblik pankreatitisa (PAPS score ≥ 3) do je preostalih 31(86,2%) ispitanika imalo lakši oblik akutnog panreatitisa (PAPS <3) (tabela 1).

Na osnovu kriterijuma Revidirane Atlanta Klasifikacije u našoj studiji 20 (55,5%) ispitanika je imalo blagi oblik AP, dok je 8 (22,2%) imalo umereno težak I isto toliko ispitanika težak oblik AP.

Kod svih ispitanika iz osnovnog skupa dece sa AP, praćen je razvoj lokalnih i sistemskih komplikacija. Kod 16 (44,4%) ispitanika su nastale komplikacije akutnog pankreatitisa i to kod 5(13,8%) ispitanika lokalne, a kod 11(30,5%) ispitanika sistemske komplikacije.

Iz podgrupe ispitanika sa lokalnim komplikacijama pseudocista (WON) je dijagnostikovana kod 7 (19,4%) ispitanika, dok je hemoragija u tkivu pankreasa (ANC) uočena kod 2(5,5%) ispitanika. Iz podgrupe ispitanika sa sistemskim komplikacijama pleuralna efuzija se razvila kod 4 (11,1%), multiplo popuštanje organa –MOF(Multiple Organ Failure) kod 4 (11,1%) ispitanika, potreba za mehaničkom ventilacijom kod 4(11,1%) ispitanika, sepsa kod 2 (5,5%) i masna nekroza creva kod 1(2,7%) ispitanika .

U osnovnom skupu dece sa AP 5 (13,8%) ispitanika je imalo smrtni ishod, i to tri ispitanika kod kojih se AP razvio u sklopu sistemske bolesti, jedan ispitanik sa idiopatskim AP i jedan sa posttraumatskim AP .

12.2.Ispitivanje prediktivne vrednosti nivoa D-dimera za nastanak dve najvažnije sistemske i lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa).

Kod svih ispitanika iz navedenog osnovnog skupa dece sa AP (36 ispitanika) određivane su vrednosti D-dimera na prijemu.

Tabela 2. Vrednosti D dimera u odnosu na prisustvo ili odsustvo komplikacija AP

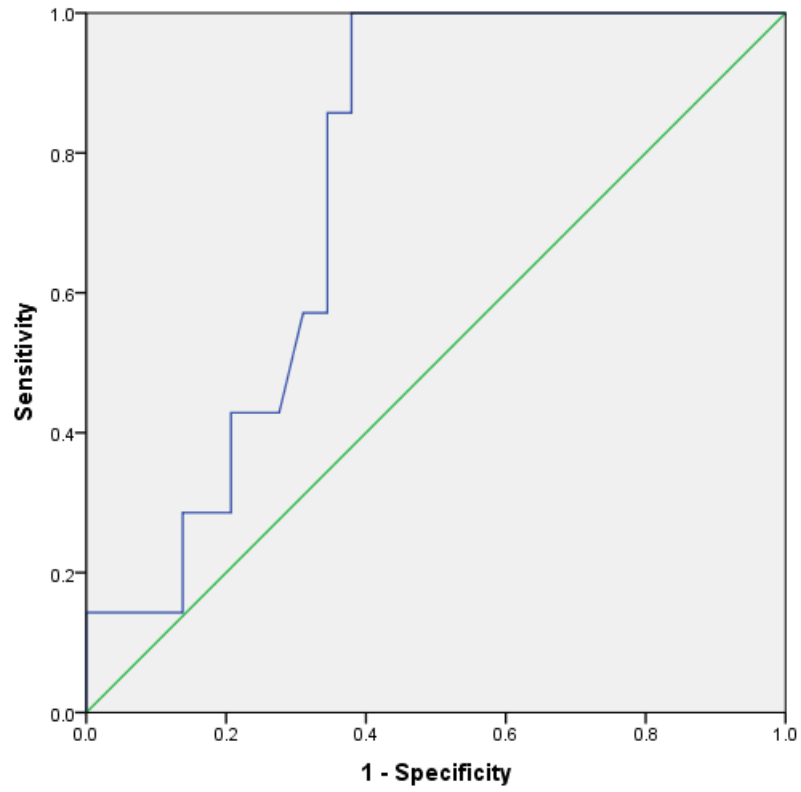
		D- dimer			P vrednost
		N	Srednja vrednost±SD	Medijana (min-max)	
Komplikacije	ne	20	287,15 ±276,87	172,5 (105-1086)	0,001
	da	16	1791,81±1512,62	1189,5 (271-4800)	
Hemoragija	ne	34	919,79 ±1287,96	381,5 (105-4800)	0,156
	da	2	1569,50±601,75	1569,5 (1144-1995)	
Pseudocista	ne	29	828,69±1179,91	271,0 (105-4358)	0,036
	da	7	1482,86±1554,93	850,0 (480-4800)	
Mehanička Ventilacija	ne	32	791,25±1189,86	339,0 (105-4800)	0,010
	da	4	2273,00±1185,96	2130,0 (984-3848)	
Masna nekroza creva	ne	35	950,51±281,83	405,0 (105-4800)	-
	da	1	1144,00	1144,0 (1144-1144)	
MOF	ne	32	767,47±1140,45	339,0 (105-4800)	0,004
	da	4	2463,25±1336,32	2130,0 (1235-4358)	
Smrtni ishod	ne	31	760,48±1158,60	320,0 (105-4800)	0,003
	da	5	2167,40±1333,02	1995,0 (984-4358)	
Pleuralna efuzija	ne	32	902,16±1251,12	381,5 (105-4800)	0,269
	da	4	1385,75±1477,06	878,5 (271-3515)	
Pozitivne hemokulture	ne	34	87,76±1218,46	381,5 (105-4800)	0,079
	da	2	2403,00±1572,61	2403,0 (1291-3515)	

Postoji značajna razlika između vrednosti D dimera kod ispitanika koji su imali komplikacije u odnosu na one bez komplikacija $p < 0,001$. Naročito je značajna razlika u vrednosti D dimera kod ispitanika koji su imali pseudocistu, potrebu za mehaničkom ventilacijom ili MOF, kao i kod ispitanika sa smrtnim ishodom u odnosu na one bez komplikacija (tabela 2).

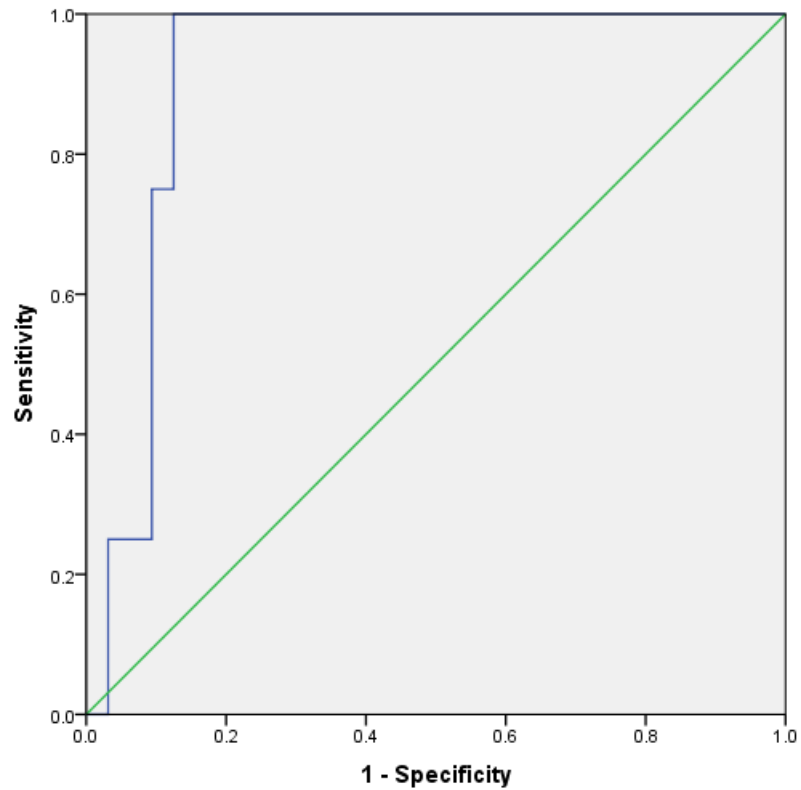
Prisustvo ostalih komplikacija pokazuje velike razlike u vrednosti D dimera, ali zbog malog uzorka se ne mogu proglasiti statistički značajnim. Sepsa je čak, vrlo blizu konvencionalnog nivoa značajnosti.

U predviđanju formiranja pseudociste, površina ispod ROC krive (the area under the curve -AUCs) za D-dimer iznosi 0,756, $p=0,038$ (Grafikon 1). U predviđanju razvoja MOF-a, AUCs za D dimer iznosi 0.914, $p=0,008$ (Grafikon 2).

Grafikon 1. ROC kriva za D-dimer u predviđanju razvoja pseudociste



Grafikon 2. ROC kriva za D-dimer u predviđanju razvoja MOF-a



Senzitivnost D dimera sa optimalnim cut-off vrednostima od 442,5 $\mu\text{g/L}$ u predviđanju pseudociste iznosi $\text{Sn}=100\%$ i $\text{Sp}=62,1\%$, dok je u predviđanju razvoja MOF-a $\text{Sn}=100\%$ i $\text{Sp}=87,5\%$. pri cut-off vrednostima od 1189 $\mu\text{g/L}$.

12.3. Analiziranje korelacije između nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus).

Od ukupnog broja ispitanika sa AP (36 ispitanika) 12 ispitanika (33,3%) je imalo prisutne kliničke znake AP (tahikardija, hipertenzija, ikterus) (tabela 3).

Tabela 3. Klinički znaci AP kod ispitanika

		N	%
Simptomi	ne	24	66,7%
	da	12	33,3%
Tahikardija	ne	31	86,1%
	da	5	13,9%
Hipertenzija	ne	32	88,9%
	da	4	11,1%
Ikterus	ne	29	80,6%
	da	7	19,4%

Spearmanovim testom korelacije utvrđeno je da postoji značajna korelacija između prisustva kliničkih znakova AP i nivoa D-dimera ($z = -3,491$, $p = 0,000$) (tabela 4).

Tabela 4. Korelacija D- dimera i simptoma akutnog pankreatitisa

D- dimer						
Simptomi	N	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Medijana	Minimum	Maksimum
ne	24	622,21	1130,018	199,50	105	4800
da	12	1623,25	1297,370	1189,50	271	4358
ukupno	36	955,89	1263,795	442,50	105	4800

Korelacija između nivoa D-dimera i tahikardije je pozitivna ali slabog intenziteta ($z = -2,036, p = 0,040$), dok je korelacija D-dimera i prisustva ikterusa jakog intenziteta, pozitivnog smera ($z = -2,978, p = 0,001$) (tabela 5,6). Hipertenzija ne pokazuje značajnu korelaciju sa vrednostima D- dimera ($z = -1,460, p = 0,152$) (tabela 7).

Tabela 5. Korelacija D- dimera i prisustva tahikardije

D- dimer						
Tahikardija	N	Srednja vrednost	SD	Medijana	Minimum	Maksimum
ne	31	911,84	1345,477	320,00	105	4800
da	5	1229,00	538,252	1235,00	480	1995
Ukupno	36	955,89	1263,795	442,50	105	4800

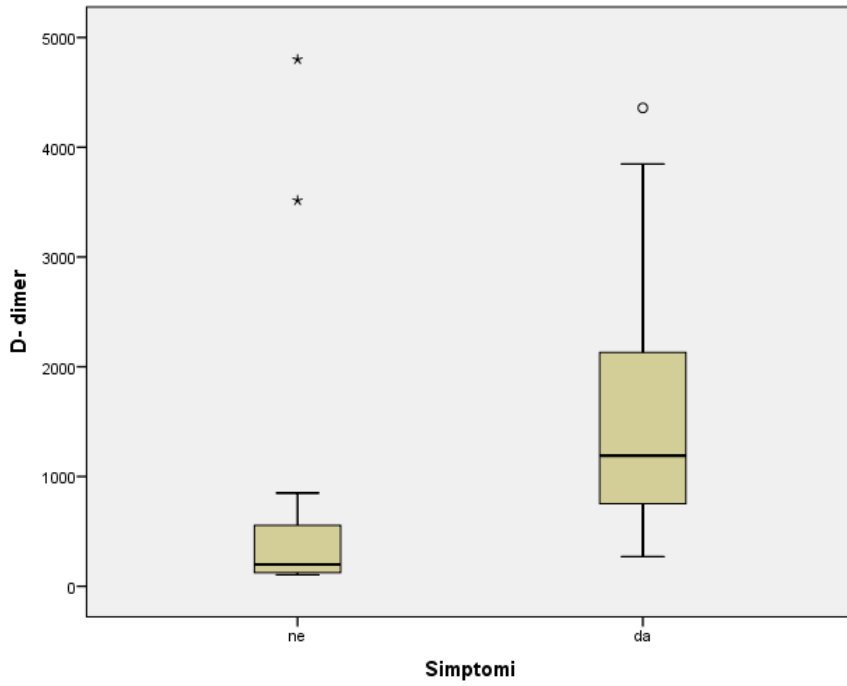
Tabela 6. Korelacija D-dimera i prisustva hipertenzije

D- dimer						
Hipertenzija	N	Srednja vrednost	Standardna Devijacija	Medijana	Minimum	Maksimum
ne	32	93,22	1322,485	381,0	105	4800
da	4	1161,25	705,554	1189,50	271	1995
Ukupno	36	955,89	1263,795	442,50	105	4800

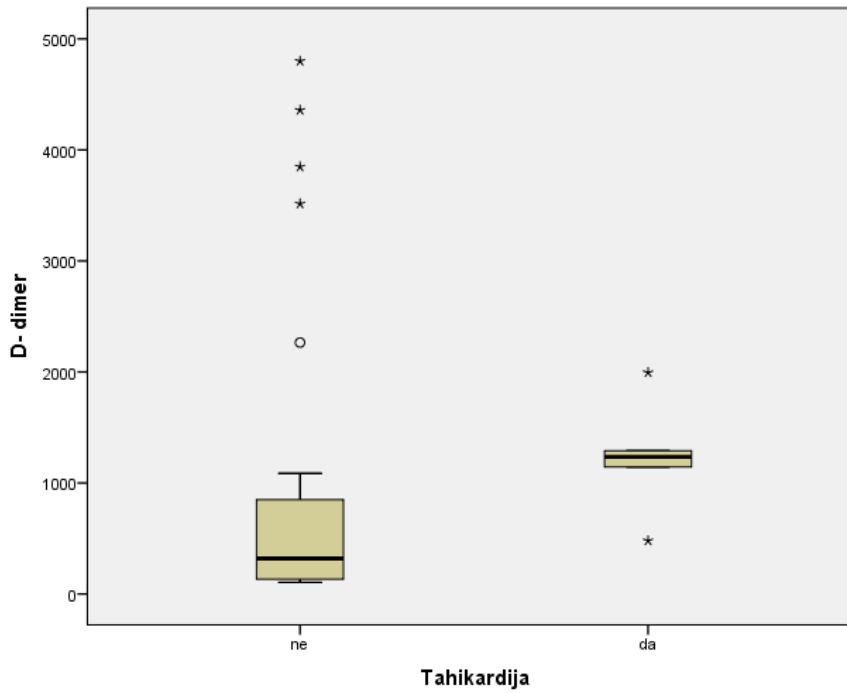
Tabela 7. Korelacija D-dimera i prisustva ikterusa

D- dimer						
Ikterus	N	Srednja vrednost	Standardna Devijacija	Medijana	Minimum	Maksimum
ne	29	691,66	1067,469	271,00	105	4800
da	7	2050,57	1504,571	1291,00	522	4358
Ukupno	36	955,89	1263,795	442,50	105	4800

Grafikon 3a,b,c,d. Prikaz korelacije D- dimera i prisutnih a. kliničkih simptoma,b. tahikardije,c. hipertenzije,d. ikterusa kod ispitanika sa AP

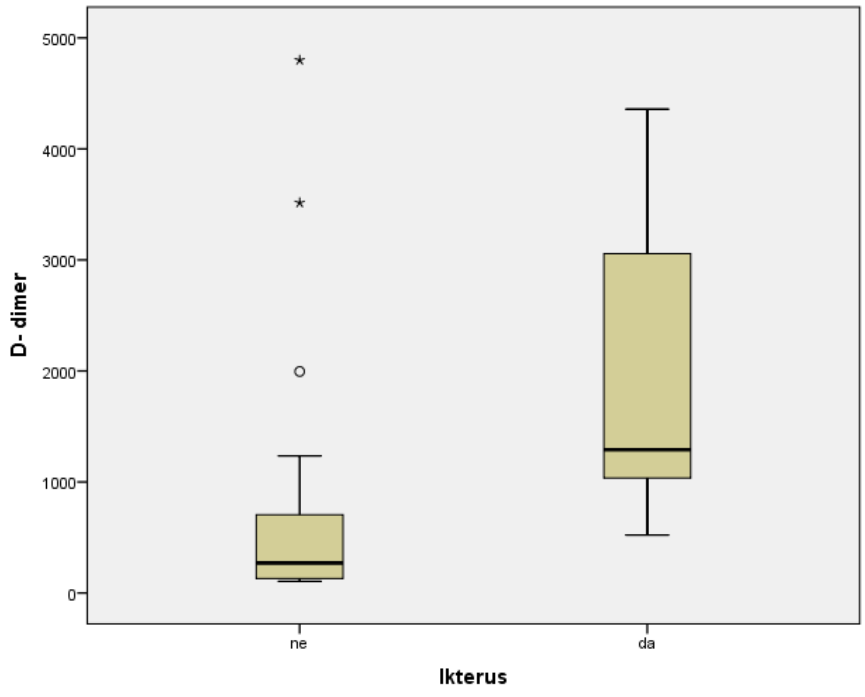
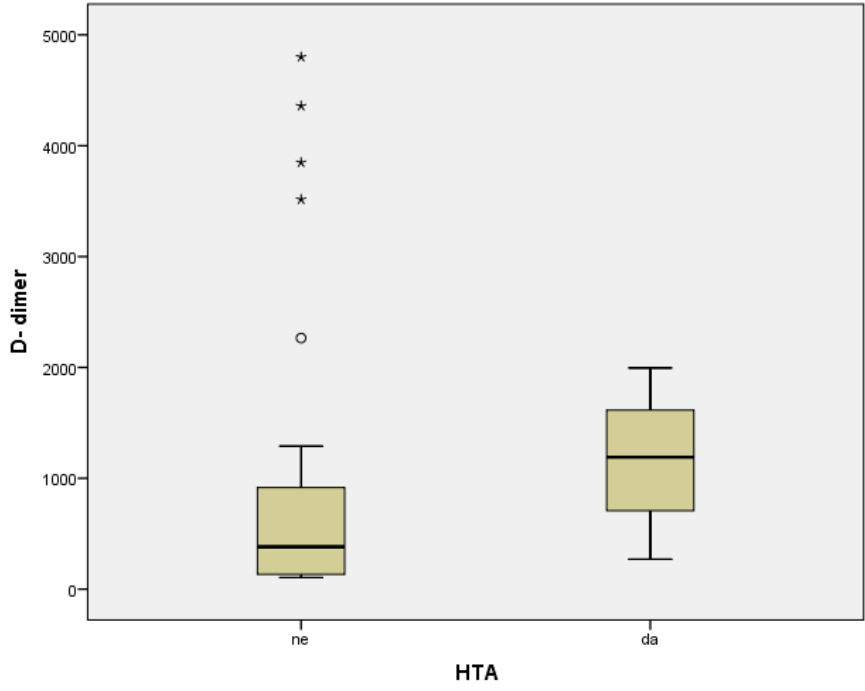


3a.



3b.

3c.



3d.

12.4. Ispitivanje povezanosti između nivoa D-dimera i laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita, ukupan broj leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, kreatinin, bilirubin, kalcijum).

Svim ispitanicima iz osnovnog skupa dece sa AP (36 ispitanika) određivane su laboratorijske vrednosti pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (tabela 8).

Tabela 8. Laboratorijske vrednosti ispitanika sa AP

	Srednja vrednost \pm SD	Medijana(min-max)
CRP	42,275 \pm 39,275	36,500 (1,7-129)
Serumske amilaze	470,19 \pm 544,499	235,00(110-2715)
Serumske lipaze	689,64 \pm 1039,208	246,00(150-4401)
Ukupan broj leukocita	12,265 \pm 6,1491	10,600(4,1-32,4)
Hct	36,533 \pm 3,1958	37,500(27,0-41,1)
PT	74,100 \pm 19,5773	80,000(24,0-116,0)
Ca	2,23 \pm 0,2030	2,200(1,7-2,9)
LDH	534,36 \pm 269,184	446,00 (238-1593)

Korišćenjem statističkog testa Spearmanove korelacije utvrđeno je da postoji statistički značajna korelacija, negativnog smera, između nivoa D dimera i vrednosti

protrombinskog vremena PT(Rho- 0,367). Korelacija između nivoa D-dimera i vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH) je na samoj granici značajnosti (Rho 0,310, p=0,066) ali pozitivnog smera (tabela 9).

Korišćenjem statističkog testa Spearmanove korelacije je takođe utvrđeno da postoji visoko statistički značajna korelacija, pozitivnog smera, između nivoa D-dimera i PAPS skora (Rho=0,503; p=0,002) kao i nivoa D-dimera I Revidirane Atlanta Klasifikacije (Rho=0,789,p<0,001) (tabela 9).

Korelacija između nivoa D-dimera i C-reaktivnog proteina (CRP) nije statistički značajna (tabela 9).

Tabela 9. Korelacija D-dimera i ostalih prognostičkih markera AP

	D- dimer
uzrast ispitanika	-0,071
telesna masa ispitanika	0,100
Le	0,181
Hct	0,114
CRP	0,260
Pt	-0,367 [*]
PTT	0,192
Ur	0,108
Cr	0,047
Bil	0,258
LDH	0,310
Ca	-0,137
Amil	0,113
Lip	-0,113

Tabela 10. Odnos nivoa D-dimera i Revidirane Atlanta Klasifikacije

Revidirana Atlanta klasifikacija	Statistika					
	Srednja vrednost	Medijana	Std. devijacija	Minimum	Maksimum	Interkvartilni raspon
blagi	287,15	172,50	276,868	105	1086	235
D- dimer umereno težak	1165,63	555,50	1500,155	271	4800	690
težak	2418,00	2130,00	1325,204	984	4358	2598

Razlika između pojedinih oblika AP klasifikovanih na osnovu revidirane Atlanta klasifikacije i nivoa D-dimera je visoko statistički značajna ($X^2=21,793$; $P<0,001$) i prikazana je u tabeli br 10.

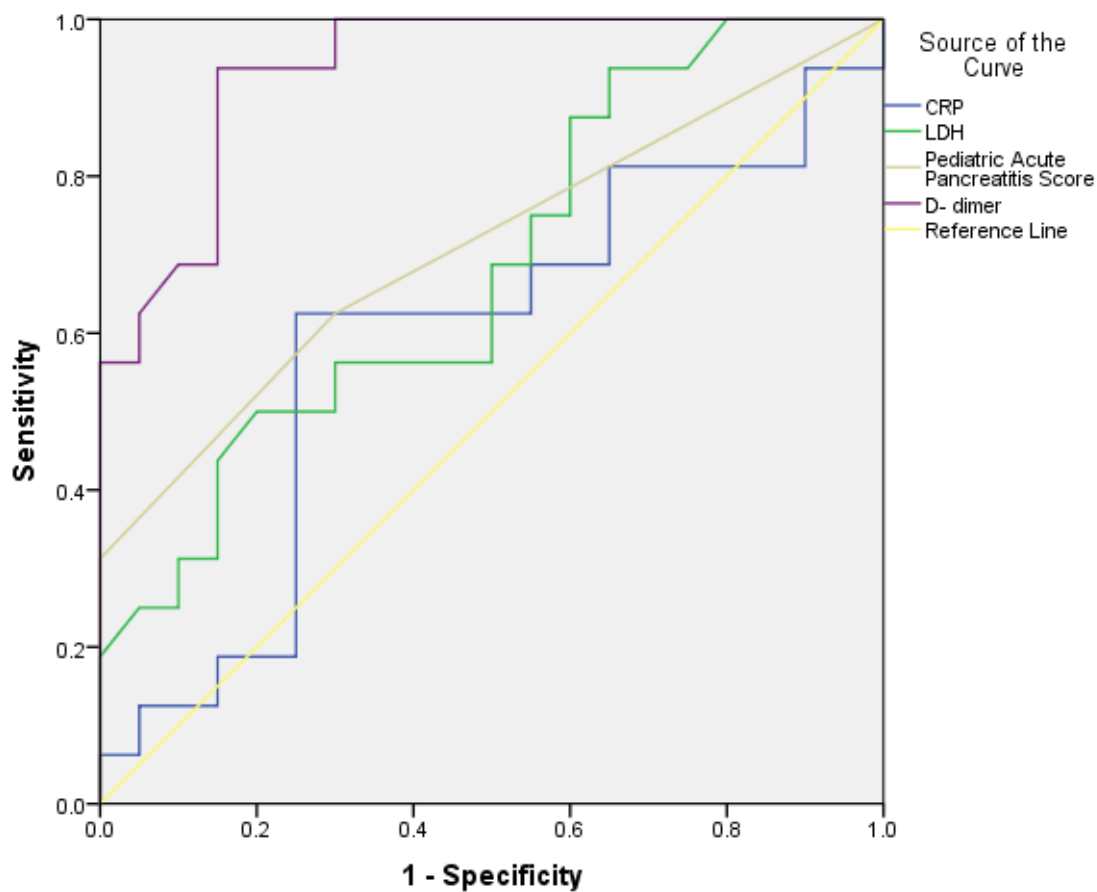
Urađena je ROC kriva za CRP, PT, LDH, PAPS u predviđanje nastanka komplikacija, pseudociste i MOF-a u toku akutnog pankreatitisa (grafikon 4,5,6).

Upoređujući površinu ispod krive (AUCs) za svaki parametar , dolazi se do zaključka de je prediktivna moć D- dimera slična onoj koju ima PAPS scor u predviđanju formiranje pseudociste, dok je u predviđanju MOF-a znatno veća od PAPS scora. (tabela 11).

Tabela 11. Validnost CRP, LDH, PT, PAPS D- dimera u predviđanju razvoja MOF-a i formiranju pseudocista pankreasa

Varijabla	Predviđanje MOF-a				Predviđanje pseudociste			
	AUC	Cut-off	Sn	Sp	AUC	Cut-off	Sn	Sp
CRP	,685	-	-	-	,411	-	-	-
LDH	,859	485	100	65,6	,520	-	-	-
PT	,148	42,5	93,7	75,0	,520			
PAP Scor	,785	4,5	100	62,5	,638	-	-	-
D dimer	,914	1189	100	87,5	,756	442,5	100	62,1

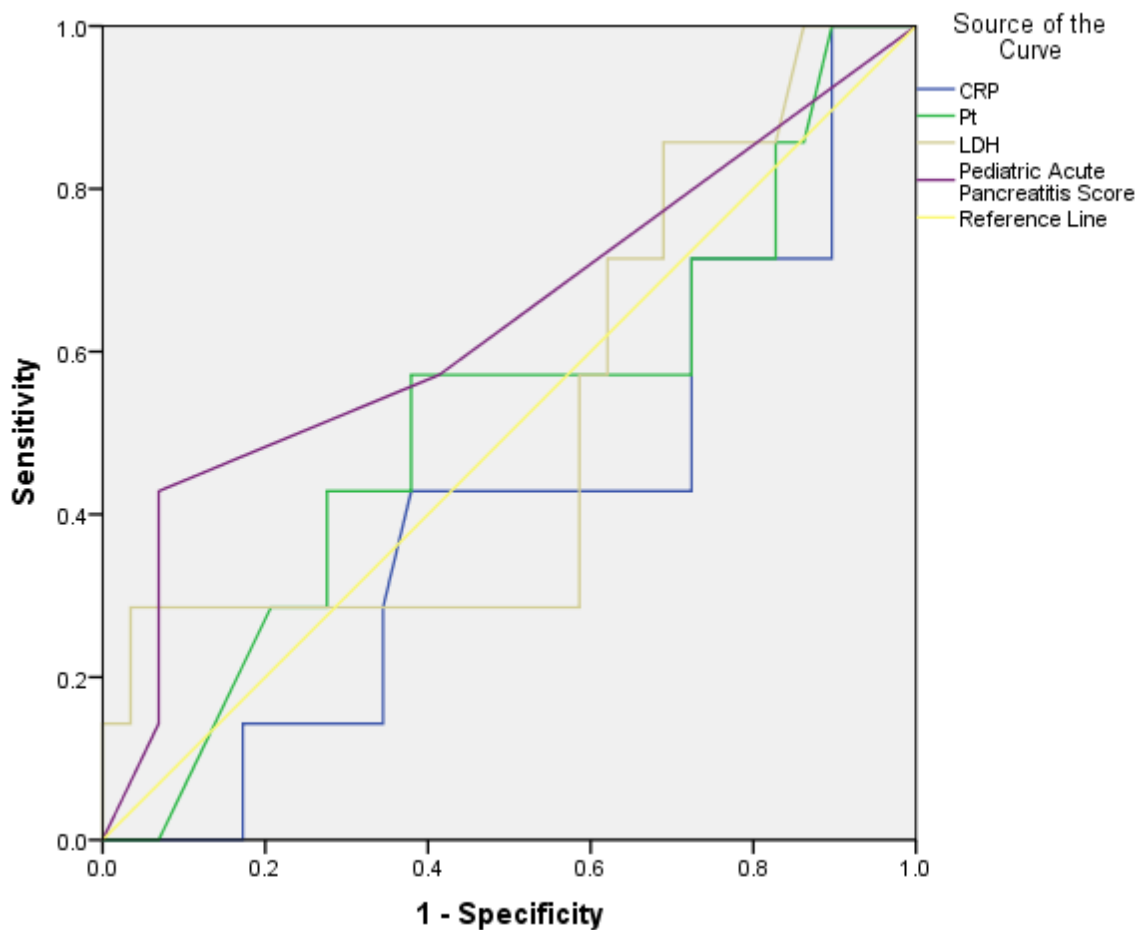
Grafikon 4 . ROC kriva za CRP, PT, LDH, PAPS u predviđanju nastanka komplikacija



Diagonal segments are produced by ties.

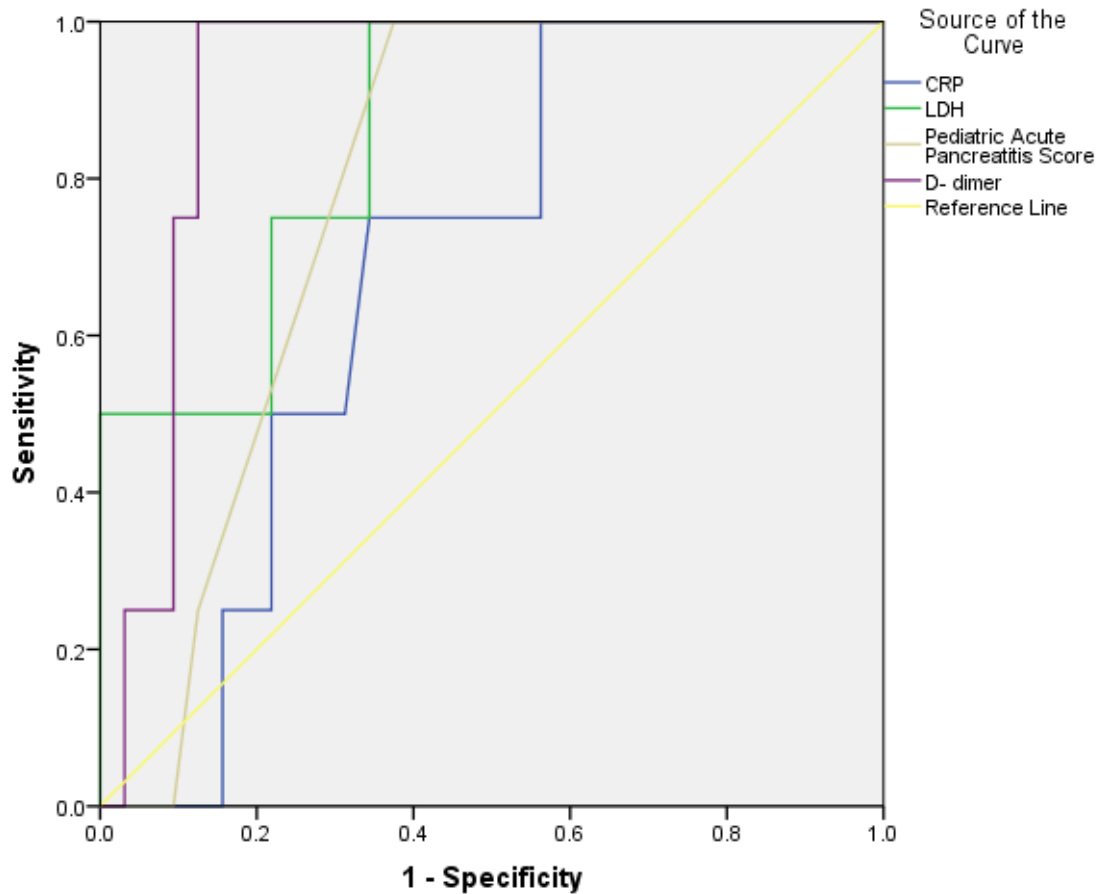
Varijabla	Površina ispod krive	Standardna greška	P vrednost	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
CRP	,588	,100	,373	,392	,783
Pt	,347	,092	,119	,167	,527
LDH	,683	,089	,063	,507	,858
PAPS skor	,709	,090	,033	,532	,886

Grafikon 5 . ROC kriva za CRP, PT, LDH, PAPS u predviđanju nastanka pseudociste pankreasa



Varijable	Povrsina ispod krive	Standardna greska	P vrednost	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
CRP	,411	,118	,472	,179	,643
Pt	,520	,127	,873	,271	,768
LDH	,520	,129	,873	,266	,773
PAPS skor	,638	,132	,263	,380	,896

Grafikon 6 . ROC kriva za CRP, PT, LDH, PAPS u predviđanju MOF-a



Varijabla	Površina ispod krive	Standardna greška	P vrednost	95% Interval poverenja	
				Donja granica	Gornja granica
CRP	,684	,103	,237	,482	,886
Pt	,148	,105	,024	,000	,355
LDH	,859	,085	,021	,693	1,000
PAPS skor	,785	,077	,066	,634	,936

13. Diskusija

13.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa AP

13.1.1. Polna distribucija ispitanika sa AP

U navedenom osnovnom skupu dece sa akutnim pankreatitisom imali smo 36 ispitanika, oba pola, uzrasta od 1-17 godina, koja su u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Srbije ispitivani i lečeni u periodu od januara 2010. godine do kraja juna 2013. godine.

Iz navedenog osnovnog skupa dece (36 ispitanika) sa AP, 21 ispitanik je bio ženskog pola, dok je 15 ispitanika muškog pola. Ne postoji značajna razlika u polnoj distribuciji ispitanika, što odgovara i ranije objavljenim studijama (15,16,86).

13.1.2. Uzrastna distribucija ispitanika sa AP

Ispitanici iz navedenog osnovnog skupa dece su podeljeni u dve grupe: prva grupa uzrasta 1-7 godina i druga grupa uzrasta preko 7 godina. Razlika u uzrastnoj distribuciji ispitanika sa AP je statistički značajna.

U našoj grupi od 36 ispitanika najstariji je imao 17 godina, a najmlađi 1 godinu, srednji uzrast je 10,8 godina, medijana 10,08. U Italijanskoj studiji koja je obuhvatila 36 dece sa AP srednji uzrast takođe iznosi 11 godina. U studiji indijskih autora 156 ispitanika srednji uzrast je bio nešto manji i iznosio je 8,4 godine, ali su u studiju bila uključena samo deca uzrasta do 12. godina (86).

13.1.3. Etiologija AP ispitanika

Najčešćih 5 etioloških uzroka AP kod naših bolesnika su bili opstrukcija kalkulusima žučne kese i lekovima izazvan AP, zatim idiopatski, kao i AP usled sistemske bolesti ili traumatski, a za njima slede infektivni, AP nastao usled urođenih poremećaja metabolizma ili nasledni (15,16,18–20,29,33–35,47,87–90). Kod odojčadi i male dece etiologija je slična etiologiji starije dece (32,47).

U našoj studiji u osnovnom skupu ispitanika najveći broj ispitanika je imao sistemski 7 (19,4%) i idiopatski AP 7 (19,4%). Naši rezultati odgovaraju ranije objavljenim rezultatima gde je jedna trećina pacijenata imala udruženu sistemsku bolest (16,19–20,29,34). Najčešće sistemske bolesti udružene sa nastankom AP u grupi naših ispitanika su bile sepsa, šok, bolesti jetre što odgovara i ranije objavljenim studijama (16,18,29,47,88). Kod naša dva ispitanika AP se razvio usled Wilsonove bolesti što je i do sada u literaturi opisivano (89). Ovako veliki broj ispitanika sa AP nastalim u sklopu sistemske bolesti može objasniti i porast incidence AP, kako je i objavljeno kod bolesnika u Australiji (20).

Takođe, procenat idiopatskog AP 6 (19,4%) u našoj studiji odgovara ranije objavljenim studijama, u kojima se procenat ovih AP kreće od 13% do 34% (15,16,18,20,29,33–35,87–90).

Infekcija kao uzrok AP je u našoj studiji registrovana kod 6 ispitanika (16,7%) što je nešto više nego u ranije objavljenim studijama gde se taj procenat kreće oko 10% (15,16,18,20,29,33–35,87–90). Na infekciju kao uzrok AP se najčešće sumnja ukoliko pacijent ima temperaturu, respiratornu infekciju ili znake virusne infekcije.

AP može nastati u sklopu infekcije hepatitis A virusom (91–94), rotavirusom (95–97), hepatitis E virusom (91,98), varicella virusom (99,100), M.pneumoniae (101), Moraxella catarrhalis (102), adenovirusi (103), and Coxsackie B4 (104).

AP nastao usled toksičnog dejstva lekova je javlja u manje od jedne četvrtine dece u većini studija (15,16,18,20,29,33–35,87–90) pa tako i u našoj studiji kod 6 ispitanika (16,7%).

Najčešći lekovi koji dovode do AP su valproat, L-asparaginaza, prednizon, i 6-mercaptopurin (15,16,18,20,29,88). Patogenetski mehanizam koji dovodi do AP indukovanog primenom lekova.

Ostali ređi uzročnici AP u našoj studiji su urođeni poremećaji metabolizma 8,3%, kalkuloza žučne kese 8,3%, traumatski 5,6%, strukturne anomalije 2,8% I post ERCP (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija) 2,8%.

U do sada objavljenim studijama kalkuloza žučne kese je prisutna u 10 do 30 % pacijenata sa AP dok je kod nas taj procenat nešto niži (15,16,18,20,29,33-35 ,87-90). Za razliku od adulta kod kojih opstrukciju najčešće izaziva tumor ili žučni kamen, kod dece je najčešće reč samo o talogu žuči (16,18,47,88).

Trauma (5,6%) kao uzrok AP u našoj studiji je nešto ređe zastupljena nego u do sada objavljenim studijama gde se taj procenat kreće od 10 do 40%. (15,16,18,20,29,33-35 ,87-90)

Metabolički uzročnici se u svetu viđaju u oko 2% do 7% dece sa AP (16,18-20,29,42,89). Kod nas je bilo 3 ispitanika kod kojih je dokazan urođeni deficit Alfa-1 antitripsina.

Na osnovu svega prethodno navedenog , možemo se saglasiti sa studijom bolesnika u Italiji u kojoj je zaključeno da je etiologija AP raznolika, i da na same epidemiološke podatke mogu biti od uticaja i tipovi bolnica u kojima se bolesnici opserviraju (25) .

13.2. Prediktivne vrednosti nivoa D-dimera za nastanak dve najvažnije sistemske i lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa).

U navedenom osnovnom skupu dece sa akutnim pankreatitisom imali smo 36 ispitanika, oba pola, uzrasta od 1 do 17 godina, koja su u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Srbije dr Vukan Čupić ispitivani i lečeni u period od 2010. do kraja 2013. godine. Kod svih ispitanika na prijemu u bolnicu određivane su vrednosti D- dimera iz istog uzorka krvi iz koga su određivane ostale laboratorijske analize.

Poremećaji koagulacije su u osnovi patogeneze sistemskih i lokalnih komplikacija pankreatitisa (6,7,8). U ranije objavljenim studijama ispitivani su različiti parametri hemostaze kao potencijalni prognostički markeri toka i ishoda bolesti (6,9,10). Određivanje nivoa D-dimera, koji se od ranije koriste u kliničkoj praksi kao efikasno dijagnostičko sredstvo za dokazivanje dubokih venskih tromboza i plućne embolije (11,12), ima i značajnu ulogu u predviđanju toka bolesti u ranoj fazi akutnog pankreatitisa. Mehanizam koji dovodi do porasta nivoa D-dimera u plazmi posledica je multiple intravaskularne tromboze (koji se mogu videti na histopatološkom preparatu u tkivu pankreasa) i procesa aktivisane fibrinolize (7,13).

U skladu sa ranije objavljenim studijama u adultnoj populaciji, naša studija je pokazala su povišene vrednosti D-dimera udružene sa razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija i u dečijoj populaciji.

U našoj studiji nivo D-dimera je značajno veći kod ispitanika sa komplikacijama AP u odnosu na one bez komplikacija ($p < 0,001$). Pokazali smo veliku preciznost D- dimera u predviđanju nastanka pseudociste pankreasa sa optimalnim cut-off vrednostima od 442,5 $\mu\text{g/L}$,

kao i preciznost u predviđanju MOF-a sa optimalnim cut-off vrednostima od 1189 $\mu\text{g/L}$. Lu Ke i saradnici su utvrdili niže cut-off vrednosti u predviđanju MOF-a od 885 $\mu\text{g/L}$ u adultnoj populaciji, najverovatnije zbog toga što su u njihovu studiju bili uključeni samo pacijenti sa fulminantnim oblikom AP.

Senzitivnost vrednosti D dimera sa optimalnim cut-off vrednostima od 442,5 $\mu\text{g/L}$ u predviđanju pseudociste u našoj studiji iznosi 100% dok je specifičnost 62,1%. Senzitivnost vrednosti D dimera sa optimalnim cut-off vrednostima od 1189 $\mu\text{g/L}$ u predviđanju razvoja MOF-a iznosi 100% dok je specifičnost 87,5%. Salomone i saradnici su dokazali da se nivo D-dimera u plazmi značajno razlikuje kod pacijenata sa pankreatitisom koji prate komplikacije u odnosu na pacijente bez komplikacija (9). U njihovoj studiji nivo D-dimera od 400-800 ng/ml može predvideti razvoj multiplog popuštanja organa sa senzitivnošću od 85,71% i specifičnošću od 54,17% što je znatno manje nego u našoj studiji.

Radenković i saradnici navode da je određivanje D- dimera precizan metod u identifikaciji pacijenata kod kojih će se razviti multiplo popuštanje organa (multiple organ dysfunction syndrome- MODS) u daljem toku bolesti, nezavisno od toga da li se D-dimeri određuju odmah po prijemu bolesnika sa pankreatitisom ili 24 časa posle prijema u bolnicu (10). Oni dokazuju da je najveća korist određivanja nivoa D-dimera njegova visoka senzitivnost od 90%, specifičnost 89% u predviđanju MOF-a pri vrednostima D- dimera od 414,00 microg/L.

Kod fulminantnog toka, najvažnije je predvideti nastanak multiplog popuštanja organa i razvoj sekundarne bakterijske infekcije pankreasa. Lu Ke i saradnici su ispitali ulogu D-dimera kao indikatora aktivnosti bolesti u fulminantnom AP, mereći nivo D- dimera u plazmi tri uzastopna dana, koristeći maksimalnu i srednju vrednost (14). U studiji se navodi da je povišen nivo D- dimera udružen sa multiplim popuštanjem organa i da je senzitivnan prediktor sekundarne bakterijske infekcije pankreasa (14).

Pseudocista pankreasa i multiplo popuštanje organa su dve najčešće lokalne i sistemske komplikacije kod dece. Zbog toga je prediktivna moć koncentracije D-dimera za ova dva fenomena od posebnog značaja, i korišćenje ovog parametra može izdvojiti pacijente kod kojih je potrebna brza i agresivna primena terapije AP.

13.3. Analiziranje korelacije između nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus).

U navedenom osnovnom skupu dece sa akutnim pankreatitisom imali smo 36 ispitanika, oba pola, uzrasta od 1 do 17 godina, koja su u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Srbije "dr Vukan Čupić" ispitivani i lečeni u periodu od 2010. do kraja 2013 godine. Od ukupnog broja ispitanika sa AP (36 ispitanika) 12 ispitanika (33,3%) je imalo prisutne kliničke znake AP (tahikardija, hipertenzija ,ikterus).

Do sada nema objavljenih studija koje se bave korelacijom D- dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa, ni u domaćoj ni u stranoj literaturi.

Kako jetra predstavlja važan organ sinteze mnogih faktora koagulacije, fibrinolitičkih proteina, kao i inhibitora koagulacije i fibrinolize (105-107) kod pacijenata sa oštećenjem parenhima jetre, gubitak funkcionalnog parenhima rezultuje u smanjenju sinteze kako faktora

koagulacije tako i prirodnih antikoagulantnih proteina (105, 108-112). Time se može i objasniti značajna korelacija nivoa D- dimera i prisutnog ikterusa kod naših ispitanika sa AP kod kojih je došlo i do popuštanja funkcije jetre.

Gürsoy S i saradnici su u svojoj studiji pokazali da nivo D-dimera raste u skladu sa porastom oštećenja hepatocita kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre (113).

13.4. Ispitivanje povezanosti između nivoa D-dimera i laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (C-reaktivni protein, ukupan broj leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme, amilaze, lipaze, bilirubin, kalcijum).

U navedenom osnovnom skupu dece sa akutnim pankreatitisom imali smo 36 ispitanika, oba pola, uzrasta od 1 do 17 godina, koja su u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Srbije dr Vukan Čupić ispitivani i lečeni u period od 2010. do kraja 2013 godine. Svim ispitanicima iz osnovnog skupa dece sa AP (36 ispitanika) određivane su laboratorijske vrednosti pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa.

Korišćenjem statističkog testa Spearmanove korelacije utvrđeno je da postoji statistički značajna korelacija, negativnog smera, između nivoa D dimera i vrednosti protrombinskog vremena $PT(Rho=0,367)$ što se može objasniti činjenicom da i D- dimer i protrombinsko vreme uključuju u koagulativnim procesima. Neke kliničke studije su pokazale da poduženo protrombinsko vreme kod pacijenata sa AP ukazuje na rane hemostatske poremećaje , ali da je njegova uloga u predviđanju ishoda bolesti ograničena [5].

Korelacija između nivoa D-dimera i vrednosti laktat-dehidrogenaze (LDH) je na samoj granici značajnosti ($Rho = 0,310, p=0,066$) ali pozitivnog smera.

Korišćenjem statističkog testa Spearmanove korelacije je takođe utvrđeno da postoji visoko statistički značajna korelacija, pozitivnog smera, između nivoa D-dimera i PAPS skora ($Rho=0,503$; $p=0,002$) kao najčešće korišćenog scoring sistema za akutni pankreatitis dečijeg uzrasta kao i između D-dimera i Revidirane Atlanta Klasifikacije ($Rho=0,798$, $p<0,001$).

Lu Ke, kao i drugi autori, navode da je maksimalna i srednja vrednost D-dimera u korelaciji sa maksimalnom i srednjom vrednošću C-reaktivnog proteina, tačnije da je bolji pokazatelj za predviđanje MODS-a i pankreasne infekcije (13-16).

Nasuprot prethodnim studijama, naši rezultati pokazuju da korelacija nivoa D-dimera i CRP nije značajna (13–16). Ova činjenica bi se mogla objasniti različitom kliničkom prezentacijom i različitim etiološkim uzročnicima AP dečijeg uzrasta u odnosu na adultnu populaciju kojom su se prethodno pomenute studije bavile.

Upoređujući površinu ispod ROC krive (AUCs) za svaki parametar, dolazi se do zaključka da je prediktivna moć D-dimera ($AUC=0,756$) slična onoj koju ima PAPS skor ($AUC=0,638$) u predviđanju formiranja pseudociste. U predviđanju MOF-a prediktivna moć D-dimera ($AUC=0,914$) slična je prediktivnoj moći nivoa LDH ($AUC=0,859$), ali je znatno veća od PAPS skora ($AUC=0,785$).

I na kraju rezultati ROC krive podržavaju ideju da određivanje koncentracije D-dimera u serumu može biti bolji parametar od vrednosti LDH, CRP, PT i PAPS skora u predviđanju nastanka MOF-a kao i formiranja pseudocista pankreasa.

14. Zaključak

14.1. Prediktivne vrednosti nivoa D-dimera za nastanak dve najvažnije sistemske i lokalne komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa).

U skladu sa ranije objavljenim studijama u adultnoj populaciji, naša studija je pokazala su povišene vrednosti D-dimera udružene sa razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija i u dečijoj populaciji. Senzitivnost D dimera sa optimalnim cut-off vrednostima od 442,5 $\mu\text{g/L}$ u predviđanju pseudociste u našoj studiji iznosi 100% dok je specifičnost 62,1%. Senzitivnost D dimera sa optimalnim cut-off vrednostima od 1189 $\mu\text{g/L}$ u predviđanju razvoja MOF-a iznosi 100%, dok je specifičnost 87,5%.

Zbog toga je prediktivna moć određivanja nivoa D-dimera za ova dva fenomena od posebnog značaja, te korišćenje ovog parametra može izdvojiti pacijente kod kojih je potrebna brza i agresivna primena terapije AP.

14.2. Analiziranje korelacije između nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus).

Značajna korelacija nivoa D- dimera i prisutnog ikterusa kod naših ispitanika sa AP kod kojih je nastupilo popuštanje funkcije jetre se može objasniti gubitkom funkcionalnog parenhima jetre što dovodi do smanjenja sinteze kako faktora koagulacije tako i prirodnih antikoagulantnih proteina među koje pripada i D- dimer.

14.3. Ispitivanje povezanosti između nivoa D-dimera i laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa (C-reaktivni protein, ukupan broj leukocita, hematokrit, protrombinsko vreme, amilaze, lipase, bilirubin, kalcijum).

Upoređujući površinu ispod ROC krive za svaki parametar, dolazi se do zaključka da je prediktivna moć D- dimera slična onoj koju ima PAPS scor u predviđanju formiranja pseudociste. U predviđanju MOF-a, prediktivna moć D- dimera slična je prediktivnoj moći nivoa LDH, ali je znatno veća od PAPS scora .

I na kraju naši rezultati podržavaju ideju da D-dimer može biti osetljiviji parameter od LDH, CRP, PT-a i PAPS skora u predviđanju nastanka MOF-a kao i u predviđanju formiranja pseudociste pankreasa.

Literatura

1. Walker A, Goulet O, Kleinman R, Sherman P, Shneider B et Sanderson I. Pancreatitis. In: Walker A.W. Ed .Pediatric Gastrointestinal Disease. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc, 2004; 1585-95.
2. DeBanto JR, Godaz PS, Pedroso MR et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1726-31.
3. Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single institution perspective. *J Pediatr* 2002; 140:622-4.
4. Filipović D. Kongenitalne anomalije i bolesti egzokrinog pankreasa. U: Dončev N. Ed. *Dečija gastroenterologija*. Beograd: Nauka, 1995; 249-253.
5. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993;1:115–28.
6. 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.
7. Ranson JH, Lackner H, Berman IR, Schinella R. The relationship of coagulation factors to clinical complications of acute pancreatitis. *Surgery* 1977;81:502–11.
8. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:518–30.
9. 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.

10. 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.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deepvein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227–35.
12. Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172–9.
13. Redha F, Uhlschmid G, Ammann RW, Freiburghaus AU. Injection of microspheres into pancreatic arteries causes acute hemorrhagic pancreatitis in the rat: a new animal model. *Pancreas* 1990;5:188–93.
14. Lu Ke, Hai-bin Ni, Zhi-hui Tong, Wei-qin Li, Ning Li, Jie-shou Li. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19:259–265.
15. Sarr M. 2012 revision of the Atlanta Classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123: 118-124
16. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:591–5.
17. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas.* 2010;39:5–8.
18. Park A, Latif SU, Shah AU, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: a 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:316–22.
19. Sanchez-Ramirez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martinez S, et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr.* 2007;96:534–7.

20. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1313–6.
21. Gorelick FS, Throer E. The acinar cell and early pancreatitis responses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:S10–4.
22. Pandol SJ. Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:481–6.
23. Takeda K, Mikami Y, Fukuyama S, et al. Pancreatic ischemia associated with vasospasm in the early phase of human acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30:40–9.
24. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC: Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003, 37:591-595.
25. Minen F, De Cunto A, Martelossi S, Ventura A. Acute and recurrent pancreatitis in children: exploring etiological factors *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47:1501-4.
26. Berney T, Belli D, Bugmann P, et al. Influence of severe underlying pathology and hypovolemic shock on the development of acute pancreatitis in children. *J Pediatr Surg*. 1996; 31:1256–61.
27. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, et al. Pancreatitis in children—experience with 43 cases. *Eur J Pediatr*. 1996; 155:458–63.
28. Haddock G, Coupar G, Youngson GG, et al. Acute pancreatitis in children: a 15-year review. *J Pediatr Surg*. 1994; 29:719–22.
29. Weizman Z, Durie PR. Acute pancreatitis in childhood. *J Pediatr*. 1988; 113:24–9.

30. Ziegler DW, Long JA, Philippart AI, et al. Pancreatitis in childhood. Experience with 49 patients. *Ann Surg.* 1988; 207:257–61.
31. Jordan SC, Ament ME. Pancreatitis in children and adolescents. *J Pediatr.* 1977; 91:211–6.
32. Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51:167–70.
33. Tiao MM, Chuang JH, Ko SF, et al. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan. *Chang Gung Med J.* 2002; 25:162–8.
34. Chen CF, Kong MS, Lai MW, et al. Acute pancreatitis in children: 10-year experience in a medical center. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006; 47:192–6.
35. Goh SK, Chui CH, Jacobsen AS. Childhood acute pancreatitis in a children's hospital. *Singapore Med J.* 2003; 44:453–6.
36. Bradley EL., 3rd A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg; Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis; Atlanta, GA. September 11 through 13, 1992 ; 1993. pp. 586–90.*
37. Synn AY, Mulvihill SJ, Fonkalsrud EW. Surgical management of pancreatitis in childhood. *J Pediatr Surg.* 1987; 22:628–32.
38. Harvey RT, Miller WT., Jr Acute biliary disease: initial CT and follow-up US versus initial US and follow-up CT. *Radiology.* 1999; 213:831–6.
39. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on “Management of Acute Pancreatitis” Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007; 132:2019–21.

40. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:2379–400.
41. Otsuki M, Hirota M, Arata S, et al. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:3314–23.
42. Tipnis NA, Dua KS, Werlin SL. A retrospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 ;46:59–64.
43. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ: Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2255-2262.
44. Ranson JH: Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982, 77:633-638.
45. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al.: Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984, 25:1340-1346.
46. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al.: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818-829.
47. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2008;152:106–10.
48. Adams, R. L. & Bird, R. J. (2009). Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology*.(Carlton.), 14, 462-470.
49. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am*. 2002; 40:1211–27
50. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest*. 2003; 124:2341–51.

51. Guice KS, Oldham KT, Johnson KJ, et al. Pancreatitis-induced acute lung injury. An ARDS model. *Ann Surg.* 1988; 208:71–7.
52. Tran DD, Oe PL, de Fijter CW, et al. Acute renal failure in patients with acute pancreatitis: prevalence, risk factors, and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1079–84.
53. Cheruvu CV, Clarke MG, Prentice M, et al. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003; 85:313–6.
54. Habashi S, Draganov PV. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009; 15:38–47.
55. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, et al. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 170:411–7.
56. Heider R, Meyer AA, Galanko JA, et al. Percutaneous drainage of pancreatic pseudocysts is associated with a higher failure rate than surgical treatment in unselected patients. *Ann Surg.* 1999; 229:781–9.
57. Gumaste VV, Aron J. Pseudocyst management: endoscopic drainage and other emerging techniques. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:326–31.
58. Jazrawi SF, Barth BA, Sreenarasimhaiah J. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts in a pediatric population. *Dig Dis Sci.* 2010 Jul 30; [E-pub ahead of print]
59. Moraes JM, Felga GE, Chebli LA, 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.
60. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology.* 2009;9:770–6.

61. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:1211–27.
62. Tam PK, Saing H, Irving IM, et al. Acute pancreatitis in children. *J Pediatr Surg.* 1985;20:58–60.
63. Buntain WL, Wood JB, Woolley MM. Pancreatitis in childhood. *J Pediatr Surg.* 1978;13:143–9.
64. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg.* 2006;23:336–45.
65. Gupta R, Patel K, Calder PC, Yaqoob P, Primrose JN, Johnson CD. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II \geq 6) *Pancreatology.* 2003;3:406–13.
66. Petrov MS, Correia MI, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP* 2008; 9:440–8.
67. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study. *Ann Surg.* 2006; 244:959–67.
68. Kumar A, Singh N, Prakash S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:431–4.

69. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:432–9.
70. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, et al. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28:777–81.
70. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:984–91.
71. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20:497–504.
72. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part II: approach to follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:417–22.
73. Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, et al. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:946–51.
74. Wu XM, Ji KQ, Wang HY, et al. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2010; 39:248–51.
75. Etemad B, Whitcomb DC: Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120:682-707.
76. Kukor Z, Toth M, Pal G, et al.: Human cationic trypsinogen. Arg (117) is the reactive site of an inhibitory surface loop that controls spontaneous zymogen activation. *J Biol Chem* 2002; 277:6111-6117.
77. Sahin-Toth M: Human cationic trypsinogen. Role of Asn-21 in zymogen activation and implications in hereditary pancreatitis. *J Biol Chem* 2000; 275:22750-22755.

78. Sanfey H, Sarr MG, Bulkley GB, et al.: Oxygen-derived free radicals and acute pancreatitis: a review. *Acta Physiol Scand Suppl* 1986, 548:109-118.
79. Guice KS, Miller DE, Oldham KT, et al.: Superoxide dismutase and catalase: a possible role in established pancreatitis. *Am J Surg* 1986, 151:163-169.
80. Anderson MC, Schoenfeld FB, Iams WB, et al.: Circulatory changes in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1967, 47:127-140.
81. Demols A, Le Moine O, Desalle F, et al.: CD4(+) T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2000, 118:582-590.
82. Gloor B, Todd KE, Lane JS, et al.: Hepatic Kupffer cell blockade reduces mortality of acute hemorrhagic pancreatitis in mice. *J Gastrointest Surg* 1998, 2:430-435.
83. Pezzilli R, Billi P, Beltrandi E, et al.: Impaired lymphocyte proliferation in human acute pancreatitis. *Digestion* 1997, 58:431-436.
84. Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, et al.: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000, 190:117-125.
85. Bhatia M, Neoptolemos JPSlavin J: Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001, 2:496-501.
86. Javid G , Zargar S, Shah A, Shoukat A, Iqbal A and Gupta A .Etiology and Outcome of Acute Pancreatitis in Children in Kashmir (India). An Endemic Area of Hepatobiliary Ascariasis. *World J Surg* (2013) 37:1133–1140
87. Stringer MD, Davison SM, McClean P, et al. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:363–7.
88. Choi BH, Lim YJ, Yoon CH, et al. Acute pancreatitis associated with biliary disease in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:915–21.

89. Weizman Z, Picard E, Barki Y, Moses S. Wilson's disease associated with pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988 ;7:931-3.
90. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Castellano E, et al. Acute pancreatitis in children. An Italian multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2002;34:343–8.
91. Mishra A, Saigal S, Gupta R, et al., editors. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. United States. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2292–5.
92. Agarwal KS, Puliyl JM, Mathew A, et al. Acute pancreatitis with cholestatic hepatitis: an unusual manifestation of hepatitis A. *Ann Trop Paediatr.* 1999;19:391–4.
93. Shrier LA, Karpen SJ, McEvoy C, editors. Acute pancreatitis associated with acute hepatitis A in a young child. United States. *J Pediatr.* 1995;126:57–9.
94. Lopez Morante A, Rodriguez de Lope C, San Miguel G, et al. Acute pancreatitis in hepatitis A infection. *Postgrad Med J.* 1986;62:407–8.
95. Parri N, Innocenti L, Collini S, et al., editors. Acute pancreatitis due to rotavirus gastroenteritis in a child. United States. *Pediatr Emerg Care.* 2010;26:592–3.
96. De La Rubia L, Herrera MI, Cebrero M, et al. Acute pancreatitis associated with rotavirus infection. *Pancreas.* 1996;12:98–9.
97. Nigro G. Pancreatitis with hypoglycemia-associated convulsions following rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12:280–2.
98. Thapa R, Biswas B, Mallick D, et al., editors. Acute pancreatitis–complicating hepatitis E virus infection in a 7-year-old boy with glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. United States. *Clin Pediatr.* 2009;48:199–201.

99. Franco J, Fernandes R, Oliveira M, et al. editors. Acute pancreatitis associated with varicella infection in an immunocompetent child. *J Pediatr Child Health*.2009;45:547-8.
100. Torre JA, Martin JJ, Garcia CB, et al. Varicella infection as a cause of acute pancreatitis in an immunocompetent child. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:1218–9.
101. al-Abassi A. Acute pancreatitis associated with *Mycoplasma pneumoniae*: a case report of missed diagnosis. *Med Princ Pract*. 2002;11:112–5.
102. Ohkusu K, Nakamura A, Horie H, et al. Fatal sepsis associated with acute pancreatitis caused by *Moraxella catarrhalis* in a child. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:914–5.
103. Niemann TH, Trigg ME, Winick N, Penick GD, editors. Disseminated adenoviral infection presenting as acute pancreatitis. *Hum Pathol*. 1993;24:1145–8.
104. Kennedy JD, Talbot IC, Tanner MS. Severe pancreatitis and fatty liver progressing to cirrhosis associated with Coxsackie B4 infection in a three year old with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr Scand*. 1986;75:336–9.
105. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North America* 1994; 78: 545-54.
106. Takahashi H, Tatewaki W, Wada K, et al. Thrombin and plasmin generation in patients with liver diseases. *Am J Hematol* 1989; 32: 30-5.
107. Ito K, Niwa M, Kawada T, Tanaka Y. Plasma antithrombin III, alpha 2- plasmin inhibitor and plasminogen activities in cases of various liver diseases (Abstract). *Tokai J Exp Clin Med* 1986; 11: 345-52.

108. Rak K. Thrombosis promoting changes in chronic liver diseases. *Folia Haematol* 1988; 114: 333-9.

109. Roberts HR, Cederbaum AI. The liver and blood coagulation: physiology and pathology. *Gastroenterology* 1972; 63: 279.

110. Francis RB, Thomas W. Behavior of protein C inhibitor in intravascular coagulation and liver diseases. *Thromb Haemost* 1984; 52: 71.

111. Cordova C, Violi F, Alessandri C, et al. Prekallikrein and factor VII as prognostic indexes of liver failure. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 579-82.

112. Romero Gomez M, Suarez Garcia E, Lopez Lacomba D, et al. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 237-40.

113. Gürsoy S, Başkol M, Torun E, Yurci A, Soyuer I, Eser B, Güven K, Ozbakir O, Yücesoy M. Importance of anticoagulant proteins in chronic liver diseases. *Turk J Gastroenterol*. 2005 Sep;16:129-33.

Skraćenice:

AP-akutni pancreatitis

DIC-diseminovana intravaskularna koagulacija

PAPS-engl.Pediatric Acute Pancreatitis Severity score

MOF-sindrom multiplog popuštanja organa

PT-protrombinsko vreme

LDH-laktat dehidrogenaza

CRP- C reativni protein

PaO₂- parcijalni pritisak kiseonika

ERCP- endoskopska retrogradna holangiopankreatografija

AUC- površina ispod ROC krive

UZ- ultrazvučna dijagnostika

MR- magnetna rezonanca

CT- kompjuterizovana tomografija

ANC-engl. acute necrotic collection

WON- engl. wall-off necrosis

MODS-engl. multiple organ dysfunction syndrome

uPA-engl. urokinaseplasminogen activator

tPA- engl. tissuae plasminogen activator

BIOGRAFSKI PODACI

Dr Aleksandra Bošković rođena 28. januara 1975. godine u Beogradu.

Medicinski fakultet u Beogradu upisala 1993. godine a završila 1999. godine s odličnim uspehom i prosečnom ocenom 9,37.

Odmah po završenom lekarskom stažu zaposlena u Pedijatrijskoj klinici Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije od 2000. godine.

Specijalistički ispit iz pedijatrije položila 2005. godine sa odličnim uspehom (ocena 5). Po položenom specijalističkom ispitu raspoređena u Službu za ispitivanje i lečenje bolesti digestivnog sistema s endoskopskim odsekom. Učestvovala na brojnim domaćim i međunarodnim pedijatrijskim i gastroenterološkim kongresima i seminarima kontinuirane medicinske edukacije (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition (ESPGHAN), United European Gastroenterology Week (UEGW), European School for Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health Winter Seminar on Allergy and Clinical Immunology itd...)

Magistarku tezu «Značaj određivanja antitela na tkivnu transglutaminazu u ispitivanju i lečenju dece obolele od celijakije», mentor Prof. Dr Milinić, komentor Prof. Dr Pašić odbranila 2012. God. na Medicinskom Fakultetu u Beogradu.

Autor je i koautor u više od 40 stručnih radova i publikacija, prvi autor u 11 radova objavljenih in extenso u časopisima indeksiranim u CC/SCI bazi podataka, koji su do sada citirani više puta. Član pedijatrijske sekcije SLD. Član The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a dr. Aleksandra Bošković

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Uloga D-dimera u predviđanju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 3. 12. 2014.

Bošković Aleksandra

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora dr. Aleksandra Bošković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Uloga D-dimera u predviđanju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece“

Mentor Prof. Dr. Srđan Pašić

Potpisani dr. Aleksandra Bošković

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 3.12.2014.

Bošković Aleksandra

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Uloga D-dimera u predviđanju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 3. 12. 2014.

Bošaić Aleksandra

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.