



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Оливера М. Маринковић

**Процена клиничког значаја нумеричко
бодовних система за процену тежине болести
и исхода лечења болесника са акутним
панкреатитисом**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Olivera M. Marinkovic

**Assessment of the clinical significance of
numerically scoring systems for the assessment
of disease severity and treatment outcomes of
patients with acute pancreatitis**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

ИДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>Аутор</i>
Име и презиме: Оливера М. Маринковић
Датум и место рођења: 08.02.1967. Приштина
Садашње запослење: Специјалиста анетезиологије са реаниматологијом, Служба анестезије, интензивне терапије и терапије бола „КБЦ Бежанијска Коса“, Београд
<i>Докторска дисертација</i>
Наслов: Процена клиничког значаја нумеричко бодовних система за процену тежине болести и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом
Број страница: 107
Број слика: 5 слика, 57 табела, 22 графикона
Број библиографских података: 218
Установа и место где је рад израђен: КБЦ Бежанијска Коса, Београд
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф др. Наташа Здравковић, ванредни професор, Катедра за интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
<i>Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 17.4.2019.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: IV-03-584/34 од 10.07.2019.г.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник; 2. Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан; 3. Доц. др Виолета Младеновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан; 4. Доц. др Марина Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина- гастроентерологија, члан; 5. Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Доц. др Бојан Стојановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник; 2. Доц. др Марина Јовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан; 3. Доц. др Срђан Марковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
Датум одбране дисертације:

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE NA ENGLLESKOM JEZIKU

Author
Name and surname: Olivera M. Marinkovic
Date and place of birth: 08.02.1967. Pristina
Current employment: Specialist in anesthesiology with reanimation, Service of Anesthesia, Intensive Therapy and Pain Therapy "CHC Bezanijska kosa", Belgrade
Doctoral Dissertation
Title: Assessment of the clinical significance of numerically scoring systems for the assessment of disease severity and treatment outcomes of patients with acute pancreatitis
No. of pages: 107
No. of images: 5; No. of table: 57; No. of graph: 22
No. of bibliographic data: 218
Institution and place of work: CHC Bezanijska kosa, Belgrade
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Prof Dr. Natasa Zdravkovic, associate professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 17.4.2019.
Decision number and date od acceptance of the doctoral: IV-03-584/34 from the 10.07.2019.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. Dr. Slobodan Jankovic, full professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrow scientific fields of Pharmacology and Toxicology and Clinical Pharmacy, president; 2. Prof. Dr. Biljana Milicic, associate professor of the Faculty of Dentistry, University of Belgrade for the narrower scientific field of Medical Statistics and Informatics, member; 3. Asst. Violeta Mladenovic, Ph.D., assistant professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member; 4. Asst. Dr. Marina Jovanovic, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine-Gastroenterology,member; 5. Asst. Dr. Aleksandar Cvetkovic, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Surgery, member;
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. Assoc. Dr. Bojan Stojanovic, assistant professor of the Faculty of Medical Sciences of the University of Kragujevac for the narrower scientific field of Surgery, president 2. Assoc. Dr. Marina Jovanovic, Assistant Professor of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member 3. Asst. Dr. Srdjan Markovic, assistant professor of the Faculty of Medicine of the University of Belgrade for the narrower scientific field of Internal Medicine, member
Date of Dissertation Defense:

Захваљујем се

Менторки Проф. Др Наташи Здравковић на изузетном залагању и стружним саветима без којих ова докторска дисертација не би била могућа.

Велико поштовање и захвалност Проф. Др Владимиру Јаковљевићу, Декану Медицинског Факултета у Крагујевцу на свесрдној подршци и помоћи.

Неузмерно хвала пријатељима и колегама Проф. Др Слатјани Триковић и Асс. Др Ани Секурић на помоћи, подршци и активном урешту у изради ове дисертације, мојим професионалним узорима Проф. Др Александру Павловићу и Др Весни Маленовић на сталној моралној и стручној подршци.

Хвала мојим пријатељима, сарадницима и колегама, који мој професионални пут посипају ружама и на обострано задовољство уживамо у заједничком раду. Хвала и онима који тај професионални пут упорно посипају трном, упримли су да истрајем и идем даље.

Велика захвалност мојим животним и професионалним узорима покојном оцу Миодрагу и покојном стрицу Стевану.

Неузмерно хвала, мајци Стани и сестрама Иванки, Татјани и Данијели за љубав, подршку, стрпљивост и разумевање.

Мојим сестрићима Милошу, Данилу, Милану и Богдану, јер мој живот није сретним.

Посвећено мојим родитељима,
мајци Стани и покојном оцу Миодрагу

САЖЕТАК

Увод: Акутни панкреатитис (АП) је нагла упала гуштераче са непредвидивим током и неизвесним исходом.

Циљ: Циљ ове докторске дисертације је да испита факторе који су најједноставнији за примену и најобјективнији за процену тежине АП, предвиђање развоја компликација и исход лечења болесника у нашим условима.

Методологија: Истраживање је спроведено као проспективна студија у КБЦ Бежанијска Коса у Београду и обухватило је болеснике са дијагнозом АП. Истраживање је спроведено у неколико фаза: на пријему (нулти дан), 48, 72 сата, 7 дана и након 12 месеци. У студију су укључени болесници оба пола, старији од 18 година.

Резултати: У нашем истраживању је било 50 болесника од којих је до отпуста из болнице преживело 84% а умрло је 16%. Болесника мушког пола је било 52% а болесника женског пола 48%. Најчешћи узрок АП била је калкулоза жучне. Највећи број болесника (42%), био је у старосној групи од 66 до 75 година. Тешка форма панкреатитиса је учесталија код млађе старосне доби и са већим индексом телесне масе (ВМІ). Болесници који су имали тешку форму АП су дуже били на механичкој вентилацији (МВ) и дуже су лечени у јединици интензивног лечења (ЈИЛ). Значајно дуже су на МВ били болесници са сепсом/септичним шоком. Време преживљавања је краће код болесника који су имали сепсу или септични шок, који су били гојазни и који су имали тешку форму АП.

Закључак: Примена одређених бодовних система и биомаркера запаљења у различитим фазама лечења има значаја у процени предвиђања коначног исхода лечења, тежине АП, појаву компликација, дужине боравка у ЈИЛ, дужине МВ.

Кључне речи: акутни панкреатитис, АРАСНЕ II, механичка вентилација, С-реактивни протеин, прокалцитонин, MEWS, BISAP, Рансонов скор, Панкреас скор, боравак у ЈИЛ.

ABSTRACT

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is a sudden inflammation of the pancreas with an unpredictable course and an uncertain outcome.

Aim: The aim of this doctoral dissertation is to examine the factors that are the easiest to apply and the most objective to assess the severity of AP, predict the development of complications and the treatment outcome of patients in our conditions.

Material and methods: The research was conducted as a prospective study at the CHC Bezanijska Kosa in Belgrade and included patients admitted with a diagnosis of AP. The research was conducted in several phases: on admission (zero day), 48 hours, 72 hours, 7 days and after 12 months. The study included patients of both sexes over the age of 18.

Results: In our study, there were 50 patients of whom 84% survived discharge from the hospital and 16% died. There were 52% males and 48% females. The most common cause of AP was gallbladder calculosis. The largest number of patients (42%) was in the age group of 66 to 75 years. Severe form of pancreatitis is more common in younger and with increased body mass index (BMI). Patients who had severe AP were longer on mechanical ventilation (MV) and treated longer in the intensive care unit (ICU). Patients who had sepsis / septic shock were significantly longer on MV.

Survival time was shorter in patients who had sepsis or septic shock, who were obese and who had severe AP.

Conclusion: The use of certain scoring systems and biomarkers of inflammation in different phases of treatment is important in assessing the prediction of the final outcome of treatment, severity of AP, occurrence of complications, length of stay in ICU, length of MV.

Key words: Acute pancreatitis, APACHE II, mechanical ventilation, CRP, Procalcitonin, MEWS, BISAP, Ranson score, Pancreas score, admission to ICU.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Дефиниција АП.....	2
1.2. Учесталост АП и морталитет.....	2
1.3. Етиологија АП.....	2
1.4. Патофизиологија АП.....	5
1.5. Дијагноза АП.....	6
1.6. Класификација АП.....	7
1.7. Компликације АП.....	9
1.8. Еволуција тешког АП.....	10
1.8.1. Предвиђање еволуције тешког АП.....	11
1.8.2. Радиолошке методе у процени тежине и прогнози АП.....	13
1.9. Нумеричко бодовни скоринг системи.....	15
1.9.1. Рансонов скоринг систем.....	16
1.9.2. Панкреас скоринг систем (енгл. Glasgow-Imrie Criteria for Severity of Acute Pancreatitis).....	16
1.9.3. АРАСНЕ скоринг систем (енгл. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).....	17
1.9.4. BISAP скоринг систем (енгл. Bedside index of severity in acute pancreatitis).....	20
1.9.5. Балтазар скоринг систем.....	20
1.9.6. Модификовани скор раног упозорења (енгл. Modified Early Warning Score - MEWS).....	21
1.9.7. Индекс телесне масе (енгл. Body Mass Index - BMI).....	22
2. ЦИЉ РАДА	24
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	26
3.1. Врста студије.....	27
3.2. Популација која се истражује.....	27
3.3. Узорковање.....	27
3.4. Варијабле које се прате у студији.....	29
4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	33

5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА.....	35
5.1. Демографске карактеристике болесника	36
5.1.1. Утицај демографских карактеристика болесника и индекса телесне масе (ВМИ) на коначни исход лечења	37
5.2. Клиничке карактеристике болесника у односу на исход лечења болесника са АП	38
5.3. Значај нумеричко бодовних скоринг система за предвиђање исхода лечења болесника са АП.....	40
5.4. Значај нумеричко бодовних скоринг система за предвиђање тежине АП.....	43
5.5. Значај нумеричко бодовних скоринг система за предвиђање компликација АП.....	46
5.6. Значај дужине лечења у ЈИЛ и дужине трајања МВ за предвиђање тежине, исхода лечења и појаву компликација код болесника са АП.....	49
5.7. Корелација између форми АП, дужине трајања МВ и дужине лечења у ЈИЛ.....	51
5.8. Значај индекса телесне масе (ВМИ) и старосне доби болесника за предвиђање тежине АП	51
5.9. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације и Hosmer- Lemeshow тест калибрације за предвиђање исхода лечења болесника са АП	53
5.9.1. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП.....	53
5.9.2. Hosmer-Lemeshow тест калибрације нумеричко бодовних система за предвиђања исхода лечења болесника са АП	58
5.10. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације и Hosmer-Lemeshow тест калибрације за предвиђање тежине АП.....	59
5.10.1. Area under curve(AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП	59
5.10.2. Hosmer-Lemeshow тест калибрације нумеричко бодовних система за предвиђање тежине АП	63
5.11. Корелација вредности нумеричко бодовних скоринг система по данима	64
5.12. Корелација вредности биомаркера запаљења и вредности нумеричко бодовних скоринг система по данима	65
5.13. Корелација вредности CRP и PCT по данима	68
5.14. Анализа варијансе поновљених мерења између CRP и PCT у односу на исход лечења болесника са АП и форму АП.....	68
5.14.1. Однос вредности CRP између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели и однос вредности CRP у посматраном времену	68

5.14.2. Однос вредности РСТ између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели и вредности РСТ у посматраном времену	69
5.14.3. Однос вредности CRP и степена тежине АП и однос вредности CRP у посматраном времену	70
5.14.4. Однос вредности РСТ и степена тежине АП и однос вредности РСТ у посматраном времену	71
5.15. Предиктори смртног исхода код болесника са АП 12 месеци након прве хоспитализације.....	72
6. ДИСКУСИЈА	76
6.1. Демографске карактеристике болесника	77
6.2. Етиологија.....	78
6.3. Индекс телесне масе – ВМІ	78
6.4. Клиничке карактеристике болесника у односу на исход.....	79
6.5. Форма АП	79
6.6. Нумеричко бодовни скоринг системи	80
6.7. Биомаркери запаљења РСТ и CRP	84
6.8. Корелација вредности нумеричко бодовних скоринг система и вредности биомаркера запаљења	86
6.9. Предиктори смртног исхода код болесника са АП 12 месеци након прве хоспитализације	88
7. ЗАКЉУЧАК	89
8. ЛИТЕРАТУРА	93

..... **УВОД**

1. УВОД

1.1. Дефиниција АП

Акутни панкреатитис (АП) је инфламаторно обољење панкреаса које изазива локално оштећење, системски инфламаторни одговор и органску инсуфицијенцију [1]. Ово обољење је једна од најчешћих болести гастроинтестиналног тракта, има непредвидив ток и неизванстан исход [2].

1.2. Учесталост АП и морталитет

Недавне студије показују да број оболелих од АП варира између 4,9 и 73,4 случајева на 100.000 становника широм свет и у сталном је порасту [3, 4]. Ово повећање инциденце АП је последица повећане гојазности становништва, чешће појаве жучних каменаца и боље дијагностике (мултислајсна компјутеризована томографија - MSCT, ендоскопски ултразвук и др.) [5]. Инциденца АП је различита у различитим земљама тако да неке европске земље као што су Енглеска, Холандија и Хрватска имају ниску инциденцу, нешто виша је у Немачкој и Шкотској, а изразито висока инциденца је у Финској и Пољској због веће злоупотребе алкохола [6, 7, 8, 9]. Укупна стопа смртности за АП је око 5%, па све до 10- 30% код тешке форме болести. док се, према неким другим студијама, морталитет код тешке форме креће и до 50% [10, 11].

1.3. Етиологија АП

Најчешћи узроци АП су: холелитијаза, алкохолизам, пушење, пост ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија - ERCP, хиперлипидемија, тумори панкреаса (бенигни и малигни), различити лекови и њихови метаболити, херидитарни, аномалије панкреаса (физиолошке и анатомске), трансплантације органа, непознати (идиопатски) узрок и други [1].

Билијарни АП. У 40-70% случајева узрок АП је холелитијаза [10]. Код свих болесника са сумњом на АП се зато мора урадити ултразвучни преглед абдомена [12, 13, 14]. Уколико се на ултразвучном прегледу дијагностикује холелитијаза ови болесници морају бити упућени хирургу у циљу извођења холецистектомије. То је најбољи начин превенције поновљених напада АП или настанка билијарне сепсе [13, 14].

Алкохолни АП. У 25-35% случајева АП је изазван алкохолом [15, 16, 17]. Он се манифестује читавим спектром различитих симптома, почев од дискретних епизода АП до хроничних иреверзибилних форми. Уколико је болесник алкохоличар дуже од 5 година, или је “тежак” алкохоличар (свакодневно узима > 50g алкохола), дијагнозу је једноставно поставити [18, 19]. Међутим, истраживања су показала да се клинички евидентне форме АП јављају код < 5% тешких алкохоличара, што значи да настанку АП вероватно доприносе и други преципитирајући фактори (генетски фактор или пушење) [17, 19, 20].

Акутни панкреатитис као компликација дијагностичко - терапеутских процедура. АП такође може настати и као компликација неких дијагностичко-терапеутских метода као што је ERCP. Инциденца је од 2% - 9% у већини неселективних проспективних студија [21, 22]. Након извођења ове дијагностичке

процедуре болесник се жали на бол у трбуху који је повезан са хиперамилаземијом и захтева хоспитализацију [23].

Пушење. Пушење је сматрано значајним кофактором у развоју алкохолног панкреатитиса, али су неке студије установиле да пушење може бити и самосталан фактор ризика за настанак акутног и хроничног панкреатитиса, који је зависан од количине и дужине пушења [20, 24]. Пушење такође може да потенцира настанак панкреатитиса изазваног алкохолизмом за сада још увек непознатим механизмима [19, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

АП изазван другим узроцима. Према неким наводима у литератури, лекови, инфективни агенси или метаболички поремећаји као што су хиперкалцемија или хиперпаратиреоидизам могу да изазову АП али ово још увек није доказано [31, 32].

Новије студије показују да примарни хиперпаратиреоидизам (РНРТ) има предиктивну вредност у настанку АП и да код пацијената који имају бол у трбуху треба одредити ниво серумских амилаза, калцијума и паратиреоидног хормона (РТН), ради постављања дијагнозе [33].

У 1-4% случајева узрок АП је хипертриглицеридемија, али се ради о вредностима триглицерида у серуму већим од 1.000 mg/dl [34, 35]. Према неким ауторима ниво серумских триглицерида већи од 11 mmol/L може изазвати напад АП а код 20% болесника са АП серум је липемичан (налик на млеко)[36, 37, 38].

Различити лекови и њихови метаболити највероватније доводе до токсичног поремећаја интраћелијског метаболизма у ткиву панкреаса изазивајући токсични панкреатитис. Прва група лекова код којих је доказана сигурна повезаност између узимања лека и појаве АП су: азатиоприн, стероиди, цитостатици, фуросемид, хлоротиазид, сулфосалазин, месалазин, тетрациклини, опијати, триметоприм-сулфаметоксазол и естрогени. Друга група лекова код којих је ова веза вероватна су: парацетамол, карбамазепин, интерферон, цисплатин, ламивудин, октреотид, еналаприл, фенформин и еритромицин. Трећа група лекова су лекови код којих је могућа повезаност узимања лека са појавом АП и у овој групи лекова су нпр. статини. [39, 40].

Иако се то ретко дешава у (5-14% случајева), бенигни или малигни тумор који врши притисак на панкреас може бити узрок АП [41, 42, 43]. На тумор панкреаса треба посумњати код сваког болесника који је старији од 40 година и болује од панкреатитиса непознатог узрока (идиопатски панкреатитис), посебно уколико је реч о пролонгираним или рекурентним формама [17, 44, 45]. Код ових болесника, у циљу постављања дијагнозе, неопходно је урадити компјутеризовану томографију са контрастом (СЕСТ) или нуклеарну магнетну резонанцу.

Код 10-15% популације постоје анатомске и/или физиолошке аномалије панкреаса као што су pancreas divisum или дисфункција Oddi-jevog сфинктера [46]. Код ових болесника неопходно је спровести ендоскопску дијагностику и лечење у специјализованим установама [47, 48]. Још увек је контроверзно да ли ови поремећаји сами по себи могу бити узрок АП или представљају комбинацију анатомских и генетских фактора са предиспозицијом за настанак АП [46, 49, 50].

Херeditарни панкреатитис је болест која се наслеђује аутозомно доминантно. Карактерише се понављаним епизодама АП које почињу у детињству (пре 10. године живота), болест је доказана код још најмање два члана породице и потврђује се генетским истраживањем [51]. Узроци за настанак херeditарног АП најчешће су мутације гена за ензиме који учествују у регулацији нивоа трипсина. Мутација гена за ензим инхибитор секреције трипсина панкреаса - PSTI (енгл. Pancreatic Secretory Tripsin Inhibitor) онемогућује везивање PSTI за трипсин доводећи до повећања нивоа

трипсина, а мутација гена за ензим инхибитор серин протеазе казал типа 1-SPINK1(енгл. Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 1) онемогућава стварања инхибитора трипсиногена, што доводи до повећаног нивоа трипсина унутар панкреаса, активације осталих ензима и аутодигестије. Њихове генетске варијације различите су у зависности од етничке припадности а њихова учесталост у нашој популацији је изузетно ниска те се не препоручује рутинска генотипизација PSTI и SPINK1 код Срба [52].

Значај генетских тестирања за АП се још увек истражује, али постоје препоруке да се болесници код којих више чланова породице има обољење панкреаса обавезно упуте у генетско саветовалиште [20]. АП такође може настати у склопу системске болести или након трансплантације органа [53, 54]. Механизам настанка панкреатитиса у овим болестима је још увек непознат и највероватније је мултифакторијалан. Структурне аномалије као што су: холедохолна циста, дуоденалне цисте и дупликатуре, затим Crohn-ова болест и дуоденални улкус такође могу направити опструкцију изводних канала панкреаса и довести до развоја АП. Траума је један од водећих етиолошких узрочника АП код деце.

Идиопатски АП. Идиопатски АП се дефинише као панкреатитис чија етиологија није утврђена након иницијалних лабораторијских претрага (концентрација липида и калцијума у серуму) и имиџинг тестова (трансабдоминални ултразвук и компјутеризована томографија - СТ) [55]. Последњих година се све више пажње посвећује идиопатском АП, који се према светској литератури најчешће јавља код мушкараца млађих од 40 година [56]. Све више доказа упућује на то да они АП који су проглашавани идиопатским (није могао бити одређен њихов узрочник) су заправо у основи последица генских мутација. Овај облик АП се јавља код 10-20% болесника [50]. Код неких болесника прави узрок АП се никада не пронађе. Ове болеснике треба лечити у центрима где је могуће урадити савремене ендоскопске процедуре и уз мултидисциплинарни приступ. Проналажење узрока АП је битно углавном зато што примена терапије у акутној фази може да спречи настанак рецидива. Ризик да ће доћи до релапса болести код алкохолног панкреатитиса је 50% а код панкреатитиса где су узрок жучни каменци који нису одстрањени 32-61% [57].



Слика 1. Јединица интензивног лечења КБЦ Бежанијска Коса за лечење критично обелих болесника и болесника са тешком формом АП

1.4. Патофизиологија АП

Иницијалне реакције које су окидач за настанак АП се дешавају на ћелијском нивоу и заснивају се на превременом активирању ензима панкреаса. Превремено активирани ензими панкреаса започињу аутодигестију паренхима панкреаса и перипанкреатичног ткива. Интрапаренхимална и екстрапанкреатична екстравазација активираних панкреасних ензима је одговорна за оштећење ткива и оштећење васкуларне мреже панкреаса. Ово објашњава развој перилобуларне и/или панлобуларне некрозе која захвата ацинусне ћелије, ћелије острваца панкреаса, дуктални систем, и интерстицијско масно ткиво [58]. Осим тога, екстравазација панкреасне липазе доводи до некрозе перипанкреатичног масног ткива. Међутим, бројна истраживања су показала да осим аутодигестије панкреаса, у патофизиологији АП веома важну улогу играју токсини и билошки активна једињења која се, у зависности од степена оштећења ткива панкреаса, ослобађају у крвоток и интраабдоминалну течност (асцитес) [59, 60, 61].

Наиме, код болесника са тешким АП су откривене повећане вредности инфламаторних медијатора као што су цитокини [62, 63, 64, 65, 66, 68]. Цитокини су протеини мале молекулске тежине који имају читав низ фармаколошких активности. Неки од њих, попут интерлеукина (IL) -1, тумор- некротизирајући фактор (енгл. tumor necrosis factor - TNF), и тромбоцит-активирајући фактор (енгл. platelet-activating factor - PAF) су медијатори преко којих се може пратити прогресија болести. Други, као што су IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и слободни кисеонички радикали су углавном маркери тежине болести. Цитокини стимулишу производњу других инфламаторних медијатора и активирају неколико постинфламаторних каскада, што доводи до мултиорганске дисфункције органа [66, 67, 68].

Примарни исхемијски некротизујући панкреатитис може бити изазван кардиохируршком интервенцијом, емболијом атеросклеротичних маса, хеморагијским шоком или трансплантацијом панкреаса, али се ова етиологија ретко среће у клиничкој пракси [69].

Код некротизирајућег АП патохистолошки преглед показује некрозу интерстицијалног масног ткива, некротизирајући васкулитис са оклузијом и тромбозом малих нутритивних артерија и дренажних вена, области крварења, и девитализацију паренхима панкреаса [70, 71].

Сличан налаз се добија прегледом ретроперитонеалног екстрапанкреатичног масног ткива. На акутни инфламаторни процес у панкреасу, организам реагује адаптивним одговором који се означава као синдром системског инфламаторног одговора (енгл. Systemic inflammatory response syndrome - SIRS) [72, 73].

Паралелно са ослобађањем инфламаторних медијатора, из различитих типова ћелија (моноцити, ендотелне ћелије) се ослобађају анти-инфламаторни медијатори и доводе до компензаторног анти-инфламаторног одговора (compensatory anti-inflammatory syndrome - CARS). Истовремено се активирају и про-коагулациони и анти-коагулациони системи. Идеално, SIRS и CARS функционишу тако да обезбеђују одбрану организма од инвазије патогена. Око 30-50% болесника који развију тешки АП у првих 72 сата, и поред примене свих доступних терапијских поступака, умире због развоја Синдрома мултиорганске дисфункције (енгл. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*- MODS) [74]. Истраживања су допринела значајном напретку у разумевању патофизиолошких догађаја у раној фази АП. Сматра се да ацинусне ћелије егзокриног панкреаса синтетишу протеине који су упаковани у велике секреторне грануле, зимогене грануле (ЗГ) одговорне за складиштење, транспорт и секрецију дигестивних ензима. Стимулација ацинусних ћелија секретарногама као што су ацетилхолин и

холецистокинин изазива спајање мембране ЗГ са плазма мембраном ацинусних ћелија и то њеним апибалним делом и ослобађа дигестивне ензиме у дуктални систем панкреаса. У дуоденуму, трипсиноген се претвара у трипсин деловањем ентерокиназе и активирани трипсин затим активира друге зимогене ензиме [75]. Услед метаболичког стреса ацинусне ћелије ослобађају кисеоничке радикале који директно активирају неутрофиле [73]. Активирани ензими доводе до оштећења ацинусних ћелија аутодигестијом [72]. Трипсин почиње активацију фосфолипазе А2 (PLA2) у панкреасном каналу и тако омогућава стварање лизолецитина из лецитина (каснији састојак жучи) који оштећује ћелијске мембране узрокујући едем панкреасних канала и прогресивно оштећење ткива [73, 75].

Ипак, основни патогенетски процеси и окидачки механизми који покрећу инфламаторну каскаду у ацинусима и дукталним ћелијама нису у потпуности разјашњени [76, 77, 78].

Стога, лечење АП у знатној мери и даље је емпиријско, а још увек постоје контраверзна мишљења у погледу терапијског приступа.

1.5. Дијагноза АП

Брзо постављање дијагнозе АП, нарочито код форми са фудројантним током може бити веома тешко. Дешава се да се дијагноза постави тек након обдукције [73].

Према новим препорукама, дијагнозу АП можемо поставити ако су испуњена најмање два од следећа три услова: абдоминални бол, троструко повећање вредности панкреасних амилаза у односу на горњу референтну границу, позитиван налаз на СТ, ређе на магнетној резонанци (NMR) и трансабдоминалној ултрасонографији [9, 79, 80, 81, 82].

Абдоминални бол. Први симптом болести је најчешће акутни настанак перзистентног, интензивног епигастричног бола који се пропагира ка леђима и често је праћен мучнином и повраћањем. Међутим, ово никако није довољно за постављање дијагнозе зато што су ови симптоми неспецифични и могу указати на читав низ других обољења.

Лабораторијске анализе. У лабораторијским анализама, на АП указује пораст панкреасних ензима (амилазе и/или липазе) до вредности које су најмање три пута веће у односу на горњу границу референтних вредности. Пораст ових ензима се може констатовати 24 сата након појаве бола [73].

Имиџинг дијагностика. У раној фази, код сумње на АП, ултразвучна дијагностика може бити од помоћи, а чак је и супериорнија у откривању калкулозе жучне кесе или жучних путева [83].

Такође је овом техником могуће искључити многе друге узроке акутног абдомена (као што су упала слепог црева, инвагинација црева и волвулус). Два главна недостатка ултразвучне дијагностике су немогућност визуелизације ткива панкреаса у случају препуњености црева гасом и отежана визуелизација панкреаса код гојазних болесника. Ултразвучним прегледом се могу открити промене у ехогености ткива панкреаса, појава едема или перипанкреатичне течне колекције. Компјутеризована томографија се не препоручује за постављање дијагнозе АП али је од непроцењиве користи уколико се уради неколико дана по настанку АП за дијагностику некрозе [79, 84]. Саветује се да болесници са перзистирајућом слабошћу органа, знацима сепсе или погоршањем у клиничком статусу (грозница и леукоцитоза) у периоду од 6-10 дана од пријема, морају бити подвргнути СТ дијагностици [79, 9]. Најбоља метода за процену морфолошких карактеристика АП је мулти слајсни скенер високе резолуције уз примену контраста (СЕСТ).

Не постоје тренутне препоруке за нуклеарну магнетну резонанцу (NMR) у дијагностици АП [85]. За сада се сматра оправдана примена нуклеарне магнетне резонанце у првих 72h од настанка симптома АП код мушкараца млађих од 40 година код којих постоји сумња на идиопатски панкреатитис [56]. Вероватно да ће у будућности и овај модалитет заузети своје место [85]. Уколико снажан абдоминални бол (са ирадијацијом у леђа или без ње) указује на АП, али вредности серумских амилаза/липаза нису повећане најмање три пута у односу на рефрентне вредности, неопходно је урадити компјутеризовану томографију у циљу потврде дијагнозе [86].

Међутим, уколико се дијагноза АП постави само на основу абдоминалног бола и повишених вредности панкреасних ензима у серуму, компјутеризована томографија са контрастом (СЕСТ) није неопходна за постављање дијагнозе и хитну хоспитализацију болесника [86].

1.6. Класификација АП

Код болесника код којих је постављена дијагноза АП начин лечења зависи од ране процене тежине болести. Процена тежине болести је од кључног значаја и за предвиђање настанка клиничких компликација и исхода лечења. Болесници са тежим формама АП морају бити агресивно лечени од првог дана хоспитализације. У болницама секундарне здравствене заштите такви болесници морају бити што пре идентификовани и транспортовани у болницу терцијарног типа. Донедавно је за процену тежине стања болесника са АП коришћена Атлантска класификација која је дефинисана 1992. По тој класификацији постојала су два облика АП: лаки и тежак АП [87].

У 75-80% случајева болест има лакшу форму али око 2-10% болесника умире од тешког АП. Лаки АП углавном није праћен компликацијама и обично се завршава потпуним опоравком. Тежак АП је удружен са локалним и системским компликацијама и праћен је високом смртношћу [87]. У најтежим случајевима долази до MODS-а који је најчешћи узрок смрти ових болесника. Интензитет MODS-а је увек у корелацији са интензитетом некрозе панкреаса.

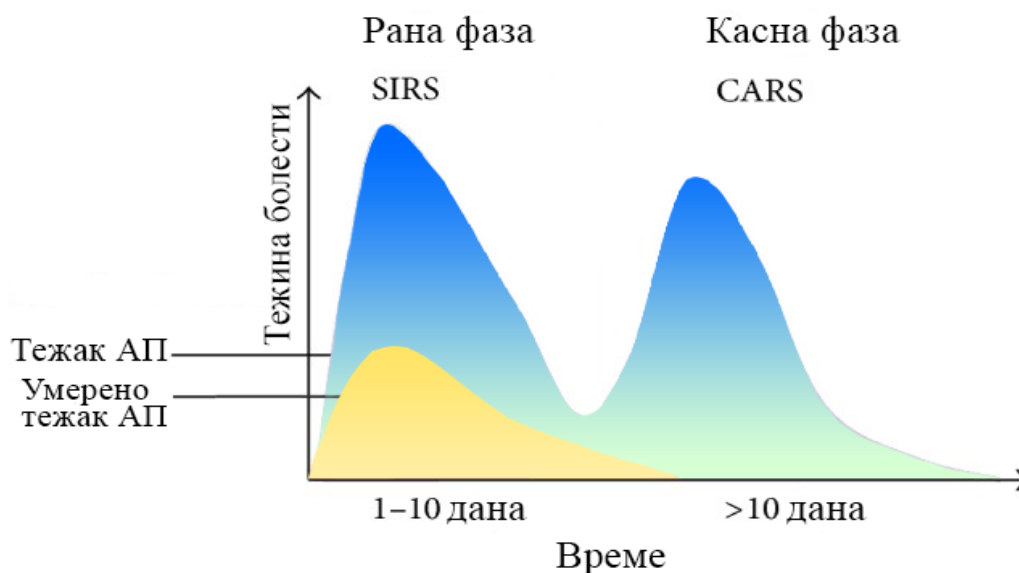
Међутим, ова класификација је до данас претрпела значајне промене [87]. Према Ревидираној Атлантској класификацији АП из 2012. дефинисана су три степена тежине ове болести: благи, умерено тежак и тежак АП [88].

Благи АП се дефинише као запаљење панкреаса без локалних или системских компликација. Обично захтева само краткотрајну хоспитализацију. Смртност је веома ретка [89].

Умерено тежак АП је онај код кога се јавља пролазна (транзиторна) инсуфицијенција неког органског система (нпр. кардиоваскуларна и/или плућна и/или ренална и/ или инсуфицијенција) која траје краће од 48 сати, појава локалних компликација и/или егзацербација коморбидитета (системске компликације) [87, 90]. Погоршање хроничних обољења отежава стање болесника са умерено тешким АП али је ова форма ипак повезана са ниским морталитетом. Већина ових болесника почиње да узима храну *per os* већ након 48 сати од појаве првих симптома. Умерено тежак АП се може решити без хируршке интервенције, или може захтевати продужено специјалистичко лечење. Смртност од умерено тешког АП је далеко мања него од тешког АП [91].

Тежак АП се карактерише трајном (перзистентном) инсуфицијенцијом органа [92, 93]. У развоју тешке форме АП разликују се две фазе: рана фаза која настаје у првој недељи од појаве симптома и касна фаза која настаје после 7-14 дана, може имати продужени ток, од неколико недеља до неколико месеци (Слика 2) [1, 94, 95, 96, 97].

Рана фаза се карактерише SIRS-ом и/или отказивањем органа [93]. Уколико инсуфицијенција органа обухвати више од једног органског система онда говоримо о мултиорганској дисфункцији органа (енгл. Multiple Organ Failure-MOF). Болесници са перзистентном слабошћу органа која траје неколико дана имају повећан ризик за неповољан исход лечења. Смртност ових болесника је велика и износи 36-50% [92, 93, 98]. Развој инфициране некрозе панкреаса код болесника са перзистентном слабошћу органа је такође праћена изузетно високим морталитетом [99, 100, 101, 102].



Слика 2. Две фазе тешког акутног панкреатитиса: CARS - компензаторни анти-инфламаторни одговор, SIRS - системски инфламаторни одговор (слика је урађена на основу слике Susante Meher, <https://www.researchgate.net/>)

Дијагнозу SIRS-а можемо поставити уколико су испуњена два или више критеријума од четири доле наведена:

- Пулс: > 90 откуцаја/мин
- Температура тела < 36°C или > 38°C
- Бела крвна зрнца <4000 или > 12000/mm³ или >10% незрелих форми
- Дисање > 20/мин или pCO₂<32 mm Hg [82, 103].

Сматра се, да на развој тешке форме АП има утицај и ослабљен имуни одговор. Осим смањене производње проинфламаторних цитокина, моноцити пацијента са АП који су развили сепсу показују и смањену експресију хуманог леукоцитног антигена (HLA)-DR, што болеснике предиспонира за настанак секундарних нозокомијалних инфекција [104, 105, 106]. Monneret и сарадници пронашли су да моноцити болесника са септичним шоком имају смањену експресију HLA-DR (моноцитна анергија или „имунопарализа“), да антиинфламаторни одговор доминира након септичног шока и да су ниже вредности у корелацији са смртним исходом [106].

Касна фаза се карактерише присуством локалних компликација или постојањем системских знакова упале.

1.7. Компликације АП

Слабост органа. За лечење и исход тешког АП је од огромног значаја рано препознавање отказивања органа. У ту сврху се обично користи модификовани Маршалов скор (енгл. Marshall Score) (Табела 1) [91, 107].

У циљу откривања органске слабости, неопходно је проценити функцију три органска система: респираторног, кардиоваскуларног и реналног. Инсуфицијенција органа постоји уколико болесник има 2 или више поена за један од ова три органска система. Овај скоринг систем је једноставан, широко примењив и може објективно да одреди тежину болести [9].

Табела 1. Модификовани Маршалов скор

Систем органа	0	1	2	3	4
Респираторни систем	>40 0	301-400	201-300	101-200	≤101
Ренални систем					
Серумски креатинин (μmol/L)	≤134	134/169	170-310	311-439	>439
Серумски креатинин (mg/dl)	<1,4	1,4-1,8	1,9-3,6	3,6-4,9	>4,9
Кардиоваскуларни систем					
Систолни артеријски притисак (mmHg) †	<90	<90, коригује се надокнадом течности	<90, не може се кориговати надокнадом течности	<90, pH<7,3	<90, pH<7,2
За не-вентилиране болеснике FiO ₂ проценити на следећи начин:					
Оксигенотерапија (L/min)	FiO ₂ (%)				
Атмосферски ваздух	21				
2	25				
4	30				
6-8	40				
9-10	50				

*Скор за болеснике са прегзистирајућим хроничним болестима бубрега зависи од даљег погоршања базалне функције бубрега. Нема формалне корекције за базични ниво серумског креатинина ≥134 μmol/l или ≥1.4 mg/dl.

†без инотропне подршке

Скор од ≥ 2 поена у било ком систему подразумева присуство органске слабости.

Локалне и системске компликације као знаци касне фазе се јављају само код болесника који имају умерени или тежак облик АП. Међутим, треба имати у виду да појава локалних компликација, самих по себи, не дефинише тежину АП [91, 108].

Локалне компликације се описују као:

- акутна некротична колекција (енгл. acute necrotic collection - ANC): перипанкреатична колекција течности и панкреатична или перипанкреатична некроза (стерилна или инфицирана), настаје у прве четири недеље болести и

- walled - off nekroza (енгл. wall-off necrosis - WON): зрела, јасно дефинисана инкапсулирана некротична колекција (стерилна или инфицирана), настаје четири недеље након почетка болести.

Панкреатична некроза се дефинише као присуство дифузних или фокалних поља ђнефункционалног паренхима панкреаса димензија > 3 cm (или > 30% ткива панкреаса) [79]. Панкреатична некроза може бити стерилна или инфицирана. Према досадашњим истраживањима, присуство инфекције у оквиру некрозе не повећава вероватноћу да ће се развити слабост органа. С друге стране, болесници са стерилном некрозом могу да развију слабости органа и клиничка слика код њих може бити подједнако тешка као и код болесника са инфицираном некрозом.

Иzolована екстрапанкреатична некроза је по новој класификацији такође укључена у термин некротизујућег панкреатитиса, показало се да је она повезана са неповољним исходом. Много чешће се дијагностикује током операције него имиџинг техникама снимања.

Системске компликације се дефинишу као погоршање већ постојећих хроничних обољења (нпр. коронарна болест или хроничне болести плућа) у склопу клиничке слике АП.

Рани смртни исход је у вези са системским запаљенским одговором. Касније наступање смрти настаје као последица сепсе због инфициране панкреасне некрозе и због оштећења више органа [97, 102, 109].

1.8. Еволуција тешког АП

На пријему у болницу, благи АП се препознаје по одсуству знакова инсуфицијенције органа. Уколико је слабост органа присутна у првих 24 сата, (инсуфицијенција органа која се јавља током прве недеље је обично присутна већ на пријему у болницу) тешко је проценити тежину АП зато што се не зна да ли је слабост органа пролазна или перзистентна. Таквог болесника треба третирати као да од самог почетка има тежак АП. Ако слабост органа потраје мање од 48 сати (пролазно отказивање органа), болесник има умерени АП. Међутим, уколико дође до перзистентне слабости органа, болесник дефинитивно болује од тешког АП [92, 93, 103, 110, 111]. Током ране фазе тешког АП болесник треба да буде процењиван свакодневно. Погодно време за поновну процену је 24h, 48h и 7 дана након пријема у болницу.

Када је до развоја локалних компликација дошло у раној фази, углавном није неопходно да се уради СТ током прве недеље. Разлози за то су следећи:

- Прво, присуство и обим панкреатичне и перипанкреатичне некрозе у првих неколико дана болести не могу бити јасно издиференцирани на снимку [112]. Компјутеризована томографија са контрастом, у циљу постављања дијагнозе и степена панкреатичне некрозе је много поузданија уколико се уради након 5-7 дана од пријема.
- Друго, обим морфолошких промена и некрозе није директно пропорционалан тежини органске слабости [113, 114].
- Треће, чак и ако снимање у току прве недеље идентификује присуство перипанкреатичне течности или панкреатичну некрозу, у овој фази еволуције болести хируршко лечење углавном није индиковано.

У касној фази умереног или тешког панкреатита, често се развијају локалне компликације иако има случајева да се болесници са перзистентном слабошћу органа опораве и без локалних компликација [92]. Присуство инфекције унутар подручја некрозе углавном је фактор ризика за смртни исход. Међутим, уколико уз инфицирану некрозу није дошло до развоја перзистентне слабости органа прогноза је значајно боља него уколико она постоји.

1.8.1. Предвиђање еволуције тешког АП

Лабораторијски тестови. Бројни лабораторијски тестови као што су вредност хематокрита, урее и креатинина, амилазе и липазе у серуму, С-реактивног протеина (CRP) прокалцитонина (PCT) итд. могу бити од помоћи у предвиђању развоја АП [115, 116, 117].

Хематокрит. У тешком АП, постоји значајна екстравазација интраваскуларне течности у трећи простор, што је резултат дејства проинфламаторних медијатора који повећавају пропустљивост зидова крвних судова. Вредност хематокрита ≥ 44 на пријему и немогућност његове нормализације у првих 24 сата је предиктор развоја некротизирајућег панкреатитиса. Иако има студија које су добиле опречне резултате, постоји сагласност да је вероватноћа развоја некротизујућег панкреатитиса веома мала уколико на пријему није постојала изразита хемоконцентрација [115, 118].

Леукоцити. У АП број леукоцита обично је повишен, што је последица губитка течности из интраваскуларног простора и хемоконцентрације, као и некрозе. Касније овај пораст може указати на инфицирану некрозу или развој апсцеса.

Амилаза у серуму. Серумска амилаза код болесника са АП углавном расте у првих неколико сати након појаве симптома и враћа се на нормалне вредности у периоду од 3-5 дана. Међутим, у 20% случајева њене вредности на пријему у болницу су у границама нормале [119, 120].

Вредности серумских амилаза могу бити нормалне код тешких форми АП, као последица рапидне деструкције ацинусних ћелија панкреаса, као и у акутној егзацербацији хроничног алкохолног панкреатитиса због инсуфицијентне секреције егзокриног панкреаса [119, 121, 122]. Код АП и хипертриглицеридемије, могу се добити лажно ниске вредности серумских амилаза [121]. Макроамилаземија може бити присутна код: смањене гломеруларне филтрације, болести пљувачних жлезда, упала других абдоминалних органа (акутна упала слепог црева или жучне кесе), интестиналне перфорације или исхемије, пептичког улкуса, гинеколошких обољења и код неких тумора који луче амилазе [121].

У поређењу са липазом чије вредности у серуму могу бити повишене 12 дана, вредност серумске амилазе се знатно брже враћа на вредности испод горње референтне вредности. Вредност амилазе у урину има већу сензитивност него вредност амилазе у серуму зато што вредност амилазе у урину може бити повишена и неколико дана након што се њене вредности у крви нормализују.

Липаза у серуму. Мерење серумске липазе има већу специфичност за дијагностиковање и процену тежине АП зато што су њене вредности дуже повишене у односу на вредности амилазе. Међутим, и вредности липазе могу бити повишене у различитим болестима које нису везане за панкреас, као што су бубрежна обољења, запаљење слепог црева, холециститис, и тако даље. Поред тога, из необјашњивих

разлога, код дијабетичара вредност липазе може бити и 3-5 пута виша у односу на горњу референтну границу у поређењу са болесницима који нису дијабетичари [123, 124]. Серумска липаза расте 4-8 сати од почетка симптома болести и нормализује се у року од 7-14 дана.

Хипертриглицеридемија не утиче на ове вредности, али лекови, као фуросемид могу повећати серумску активност липазе [125]. Саветује се да се уз 3-5 пута више вредности серумске липазе и амилазе у односу на горње референтне границе обавезно врши и клиничка процена стања болесника. Ако ни на основу та два критеријума није сигурна дијагноза потребно је урадити компјутеризовану томографију са контрастом. Истраживања су показала да се вредности серумске амилазе и липаза могу користити за постављање дијагнозе АП али не и за предвиђање тежине болести.

C-reaktivni protein (CRP). CRP је један од најважнијих неспецифичних показатеља запаљења. Припада групи протеина акутне фазе, описан је још 1930. Вредност CRP у плазми већа од 150 mg/L у првих 72 сата од почетка болести је у корелацији са присуством некрозе са сензитивношћу и специфичношћу већом од 80%. CRP је касни маркер предикције исхода болест, с обзиром да је врхунац пораста 36-72 сата након пријема, овај тест није од помоћи за процену тежине обољења на пријему [126, 127, 128]. Време полураспада CRP је константно, тако да је његова вредност одређена количином стварања.

Прокалцитонин (PCT). Под нормалним метаболичким условима хормон калцитонин се ствара и секретује у С ћелијама тиреоидне жлезде након специфичне интрацелуларне протеолитичке разградње прохормона прокалцитонина. Због тога је нормално концентрација PCT у крви мала ($< 0,05 \text{ ng/mL}$). Бактеријска и гљивична, али не и вирусна инфекција доводе до константног стварања PCT у свим ткивима и диференцираним ћелијама у организму. Концентрација PCT се повећава 2-3h након започињања инфекције, вредности PCT рапидно расту и достижу плато након 6-12h и остају повишене до 48h. Током наредна два дана вредности PCT падају на базални ниво. Неколико студија је показало да је одређивањем вредности PCT могуће разликовати лаки од тешких облика АП. PCT може бити одличан маркер за неинвазивну и сигурну процену постојања инфициране некрозе. Frigerio i sar. су показали да су вредности PCT после 3 дана од почетка лечења биле значајно повишене код болесника који су развили инфицирану некрозу [129, 130].

Цитокини су медијатори запаљенске реакције ослобођени из активираних леукоцита и других ћелија. Цитокини индукују у јетри синтезу протеина акутне фазе и медијатора који узрокују компликације на удаљеним органима. Како њихова концентрација у крви расте раније у односу на протеине акутне фазе, неколико клиничких студија је указало на њихову улогу у раном предвиђању тешког АП. То се нарочито односи на про-инфламаторне интерлеукине IL-6 и IL-8 и анти-инфламаторни интерлеукин IL-10 [131, 132].

Хормон слободни тријодтиронин (енгл. ***Free triiodothyronine -FT3***). Новије студије су показале да праћење нивоа хормона FT3 у раној фази лаког и средње тешког АП може бити корисно у процени тежине болести и предвиђање тока болести [133].

Хипертензија (повишен артеријски притисак). Неколико студија је до сада истраживало везу између хипертензије и тежине АП. Szentesi и сарадници су показали да постоји повезаност услед већег ризика од настанка бубрежне слабости и продужене хоспитализације и ако механизам настанка још увек није познат [134, 135].

1.8.2. Радиолошке методе у процени тежине и прогнози АП

Нативни снимак абдомена не може много помоћи у постављању дијагнозе АП али може помоћи диференцијално дијагностички: присуство слободног гаса у трбуху, "стражарска вијуга", знак "одсеченог колона", знаци "абдоминалне масне некрозе", екстравазација контраста из треће порције дуоденума и фистуле колона на контрастним снимцима [136]. Рендгенски снимак плућа може указати на постојање плеуралних излива који су знак тешког АП [136, 137].

Ултразвучни преглед (UZ) абдомена је прва процедура за потврду дијагнозе АП. Такође је иницијална метода за утврђивање етиологије и праћење болесника са благом формом АП. То је брза, једноставна, безбедна и релативно лако доступна дијагностичка метода, с обзиром да се може обавити поред болесничке постеље, нема зрачења и може се понављати. Ултразвучни преглед се обично ради првог дана по пријему болесника, а затим понавља по потреби, најчешће трећег или седмог дана након првог прегледа. Ултразвучни налаз је први и основни прогностички индикатор за тежину АП. У око 20% случајева, визуализација је отежана или немогућа због обилних гасова у цревима. Уочавање течних колекција, перитонеалних или плеуралних излива ултрасонографијом нема велики значај у прогнози и процени тежине АП.

Компјутеризована томографија (СТ) абдомена данас представља методу избора у откривању панкреасне некрозе, као и најбољи метод у почетној евалуацији компликација АП [138]. СТ налаз у АП може показати увећање панкреаса (локализовано или дифузно), лоше дефинисане контуре, смањен дензитет и нехомогености паренхима, као и колекције течности у перипанкреатичној регији [139]. Контрасни СТ са високом тачношћу (80-90%) омогућава дефиницију некротичних подручја и то после 48-72 сата од почетка напада АП [139].

Интерстицијални едематозни панкреатитис. У првој недељи болести, већина болесника са АП на СТ има слику интерстицијалног едематозног панкреатитиса. Панкреас је у целини дифузно увећан због инфламаторног едема. Клинички симптоми интерстицијалног едематозног панкреатитиса обично нестају у првој недељи [89].

Некротизирајући панкреатитис. Око 5-10 % болесника развије некрозу паренхима и/или перипанкреатичног ткива. Оштећење перфузије панкреаса и знаци перипанкреатичне некрозе еволуирају током неколико дана што објашњава разлог због кога рана дијагностика помоћу СТ не може бити од помоћи у постављању дијагнозе некрозе панкреаса. Тек након неколико дана, у случају да се болест погоршава, области запаљења се демаркирају и постају конфлуентни (Слика 3. и Слика 4.). Уколико се након прве недеље болести, зоне оштећења панкреаса не повуку, сматра се да је дошло до некрозе панкреаса [112, 140, 141, 142].

Код неких форми АП, налаз на самом паренхиму панкреаса се побољшава (као што се то дешава код интерстицијалног едематозног панкреатитиса), али се некроза развија у перипанкреатичном ткиву. Болесници са перипанкреатичном некрозом имају повећани морбидитет и учесталот интервенција у односу на болеснике са интерстицијалним едематозним панкреатитисом [89, 140]. Природни ток панкреатичне и перипанкреатичне некрозе је променљив, зато што она може бити чврста или течна, стерилна или инфицирана, перзистентна или може нестати током времена.

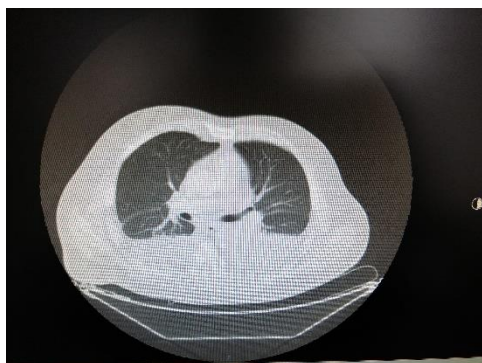
Инфицирана некроза панкреаса. Панкреатична и перипанкреатична некроза може остати стерилна или се може инфицирати. Већина доказа указује да не постоји апсолутна корелација између степена некрозе и ризика од инфекције и трајања

симптома [99, 100, 113, 143]. Инфицирана некроза је ретка током прве недеље болести [101, 143].

Правовремено постављање дијагнозе инфициране некрозе панкреаса је од великог значаја због примене антибиотске терапије, а вероватно и потребе за извођењем хируршке интервенције [99]. На присуство инфекције треба посумњати уколико се на СТ виде колекције гаса екстралуминално у панкреасу или у перипанкреатичном ткиву или уколико је садржај добијен перкутаном аспирацијом танком иглом, вођеном под контролом ултразвука (енгл. fine-needle aspiration - FNA) позитиван на бактерије и/или гљивице [144]. Развој секундарне инфициране некрозе панкреаса је повезан са повишеним морбидитетом и морталитетом.

Нуклеарна магнетна резонанца (NMR) има неколико предности у односу на СТ: не постоји ризик од радијације, контраст има мало нежељених ефеката и није нефротоксичан. Због тога се ова дијагностичка метода препоручује у случају алергије на контраст који се користи за СТ дијагностику и код инсуфицијенције бубрега. NMR и MR-холангиопанкреатографија (MRCP) омогућују добру визуелизацију билијарног стабла, панкреасног паренхима и каналикуларног система чиме се може дијагностиковати евентуална опструкција или руптура. Ова метода има посебан значај у случају понављања напада идиопатског панкреатитиса. Међутим, када је у питању процена тежине обољења, NMR има сличну дијагностичку и прогностичку вредност као и СТ [137, 145]. Имиџинг дијагностика (СТ и/или NMR) не може бити од помоћи у раној фази, с обзиром да некроза панкреаса најчешће није присутна на пријему у болницу и развија се 24-48 сати од почетка болести [142, 146].

Перитонеална аспирација и лаважа. Присуство, количина, боја и биохемијска анализа аспириране перитонеалне течности могу послужити као индикатори тежине АП [147, 148]. Ова метода је брзо изводљива и ретко је праћена компликацијама. Међутим, с обзиром да је инвазивна, болесници је лоше толеришу. Резултати прегледа садржаја добијеног аспирацијом и/или лаважом имају високу позитивну предиктивну вредност код болесника са фулминантним панкреатитисом, али нису специфични и имају малу сензитивност за процену тежине АП, посебно билијарне етиологије [149].



Слика 3. СТ приказ ефузије плеуре код болесника са тешком формом АП



Слика 4. СТ приказ тешке форме АП

1.9. Нумерички бодовни скоринг системи

Прогноза сваког појединачног напада АП зависи од тежине болести, развоја панкреатичне, перипанкреатичне некрозе или сепсе. Приближно 20-25% болесника са АП има тешку форму болести која обично захтева интензивно лечење у првој/другој недељи болести. Док се већина ових болесника може лако препознати искусном клиничком проценом, један део болесника нема изражене тегобе при првом прегледу што доводи до губљења драгоценог времена у започињању терапије. Из тог разлога направљен је низ објективних нумеричко бодовних система скоровања који идентификују групу болесника са највећом вероватноћом развоја компликација и ризиком од смртог исхода. Примена скоринг система у лечењу АП има огроман значај како у иницијалној фази лечења за процену тежине болести и исхода лечења, тако и за предвиђање компликација, што може утицати на правац лечења и предузимање терапијских мера. Велики број нумеричко бодовних система који се користе за предвиђање АП је коришћен за процену смртности, али се смртност последњих деценија значајно смањила. Тако се поставља питање да ли смртност треба да буде главни параметар процене и прогнозе болесника са АП. Други аспект је, да је већини нумеричко бодовних система потребно 24сата или дуже за прикупљање података и процену стања болесника са АП. Ретроспективна студија рађена у Великој Британији спроведена у 159 ЈИЛ на 2462 болесника примљених са дијагнозом тешког АП показала је да је само 75% болесника којима је била потребна интензивна нега пребачено у ЈИЛ у првих 72 сата са просечним временом трансфера око 24 сата од пријема. Велики број параметара присутних у скоро свим нумеричко бодовним системима и све мањи број здравственог особља са једне стране би ипак ове системе могао да ограничи само за употребу у научне сврхе без обзира на постојање софтвера за компјутерско израчунавање нумеричко бодовних система, са друге стране [150].

Нумеричко бодовни системи представљају квантификовање тј. степеновање тежине стања критично оболелог и/или повређеног на основу анатомских, физиолошких и биохемијских варијабли и сврставање у одређену ризичну групу. Софтверском обрадом тако добијених података изводе се закључци о тренутном стању, кретању тока болести, могућим компликацијама, исходу лечења и коначно може се планирати врста и степен лечења. Идеални скоринг систем који би са највећом специфичношћу и сензитивношћу омогућио дијагностиковање, процену тежине болести, предвиђање компликација и прогнозу исхода лечења болесника са АП за сада не постоји. У циљу развијања нумеричко бодовних система у базе података се убацује велики број информација и података из различитих земаља и њихових јединица интензивног лечења. Од тренутка када се бодовни систем израчуна, његов учинак треба проценити и потврдити. То се првенствено односи на способност бодовног система да предвиди морталитет различите групе болесника који су испитивани. Учинак одређеног бодовног система се процењује калибрацијом и дискриминацијом [151]. Нумерички бодовни системи у суштини се састоје из два дела: нумеричке вредности која представља тежину скорa (што је број већи стање је теже) и процента који представља предвиђени морталитет.

Нумеричко бодовни системи специфични за АП су: Рансонов (Ranson) скоринг систем, Панкреас скоринг систем (Glasgow-Imrie Criteria for Severity of Acute Pancreatitis), BISAP (енгл. Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis), HAPS (енгл. Harmless Acute Pancreatitis Score), модификовани CTSI (енгл. modified Computed Tomography Severity Index) и Hong Kong критеријуми. Неки од нумеричко бодовних система који се користе у ЈИЛ за процену критично оболелих болесника а нису специфични за АП су: APACHE (енгл. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation),

SOFA (енгл. Sequential Organ Failure Assessment) и модификовани скор раног упозорења (енгл. Modified Early Warning Score-MEWS).

1.9.1. Рансонов скоринг систем

Рансонов скоринг систем је добио назив по аутору који га је дефинисао Рансон 1970. у циљу предвиђања морталитета код болесника са АП алкохолне етиологије [152]. Како овај скоринг систем није био применљив на болеснике са АП билијарне етиологије касније је модификован. Као што се може видети (Табела 2), Рансонов скоринг систем прати 11 параметра (5 на пријему и 6 након 48 сати) што значи да је потребно да прође 48 сати да би профил за одређеног болесника био комплетиран. У том смислу, може бити изгубљено значајно време за превенцију компликација, као и за започињање адекватне терапије [153]. Болесник добија по 1 поен за сваки параметар који испуњава.

Табела 2. Израчунавање Рансоновог скоринг система

На пријему	Алкохолни панкреатитис	Билијарни панкреатитис
Старост	>55 година	>70 година
Гликемија	>200 mg/dL (> 10 mmol/L)	>220 mg/dL (> 10 mmol/L)
Број леукоцита	>16 000 mm ³	>18 000 mm ³
Вредност лактатдехидрогеназе	>350 IU/L	>400 IU/L
Вредност аланин аминотрансверзе	>250 IU/ L	>250 IU/ L
48 сати након пријема:		
Пад хематокрита	>10%	>10%
Серумски калцијум	<8 mg/dl (<2 mmol/L)	<8 mg/dl (<2 mmol/L)
Базни дефицит HCO ₃	>4 mEq/L	>5 mEq/L
Уреа у крви	>5 mg/dl (1.8 mmol/L)	>5 mg/dl (1.8 mmol/L)
Парцијални притисак кисеоника у артеријској крви (PaO ₂)	< 60 mmHg (8kPa)	< 60 mmHg(8kPa)
Потреба за течностима	>6 L	>4 L

1.9.2. Панкреас скоринг систем (Glasgow-Imrie Criteria for Severity of Acute Pancreatitis)

Овај скоринг систем представља модификацију Рансоновог скоринг система за АП. Најчешће се користи у Великој Британији. Првобитно је био састављен од 9 варијабли, али је касније њихов број смањен на 8 [154]. Резултат се добија додељивањем једног бода за сваки од наведених критеријума. Предност Панкреас скоринг система је то што се може подједнако користити код панкреатитиса алкохолног и билијарног порекла у првих 48 сати након пријема (Табела 3) [155]. Максимална вредност скор је 8. Уколико болесник има вредност скор <3 онда се вероватно не ради о тешкој форми Уколико је скор ≥6, болесник има тежак АП [2]. Параметри који су у табели болдовани су независни фактори за предвиђање тешког АП [79].

Табела 3. Израчунавање Панкреас скоринг система

У току 48 сати од пријема	
PaO₂	< 59,3 mmHg (7,9 kPa)
Albumin	<32 g/L
Neutrofili (leukociti) WBC	>15x10 ⁹ /L
Calcijum u serumu	<2,0 mmol/L
Rrenalana funkcija (urea)	>16 mmol/L
Enzimi (AST/ALT) i LDH	>200 U/L i >600 IU/L
Age - старост	>55 година
Sugar - гликемија	>10mmol/L(ако болесник није дијабетичар)
ACT-аспартат аминотрансфераза; LDH-лактат дехидрогеназа	

1.9.3. APACHE скоринг систем (енгл. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

APACHE бодовни систем врши процену степена озбиљности болести на основу процене акутног, физиолошког и хроничног здравственог стања болесника. Проглашен је “златним стандардом” за праћење стања код тешко оболелих болесника и представља један од најчешће примењиваних скоринг система у ЈИЛ у свету. Дефинисан је 1974. у Универзитетској болници Џорџ Вашингтон, а први пут је објављен 1981. Од тада је претрпео бројне промене. Његову другу и трећу верзију дефинисао је исти аутор 1985. (APACHE II) и 1991. (APACHE III). Четврта верзија (APACHE IV) је предложена 2006. Предност примене овог скоринг система код болесника са АП је то што омогућава хитну процену тежине болести. Може бити примењен и након 48 сати, обухвата бројне клиничке параметере који имају много већи значај за предвиђање SIRS-а, сепсе и других компликација у односу на лабораторијске параметре.

Прва верзија, APACHE I је обухватала 35 физиолошких параметара праћених у прва 24 часа након пријема, обрађених компјутерском статистиком и у виду процената који су дати као вероватноћа морталитета за испитивано стање. У другој верзији - APACHE II број параметара је смањен на 12, што је знатно олакшало примену овог скоринг система у свакодневной клиничкој пракси. (Табела 4). Предност му је што се може изводити у било које време од почетка болести и примењивати код болесника који су преведени из других установа. Међутим, с обзиром на то да је један од параметара и старост болесника, уз пратећи коморбидитет старији оболели се лако сврставају у групу са тешким обликом болести. С друге стране, неки од параметара који су обухваћени нису од великог значаја за прогнозу АП [61, 130]. Постоје подаци у литератури да се на основу вредности не може направити разлика између интерстицијалног и некротизирајућег панкреатитиса или између стерилне и инффициране некрозе [113, 156, 157, 158].

У APACHE II скоринг систему болесник може имати од 0-71 бодова. Више вредности скорa указују на тежу форму болести и повећану шансу за смртни исход. Поред апсолутних вредности скорa, веома је важно пратити његов тренд. Пораст вредности у првих 48 сати указује на развој тешког АП, а уколико вредности падају у оквиру првих 48 сати онда се вероватно ради о лакшој форми болести. Вредност скорa већа од 8 указује да се ради о тешком обољењу.

Табела 4. Израчување АРАСНЕ II скоринг система

А) израчунавање акутног физиолошког стања

Акутна физиолошка стања	скор				
	0	1	2	3	4
Температура (C°)	36-38.4	34-35.9 38.5-38.9	32-33.9	30-3.,9 39-40.9	<30 >41
Средњи артеријски притисак (mmHg)	70-109		50-69 110-129	30-3.,9 130-159	<50 >160
Фреквенција срца (n/min)	70-109		55-69 110-129	40-54 140-179	<40 >180
Фреквенција дисања (n/min)	12-24	10-11 25-34	6-9	35-49	<6 >50
Хематокрит %	30.0-45.9	4.0-4.9	20.0-29.9 50.0-59.9		<20 >60
Леукоцити (n x 10 ¹² /l)	3.0-14.9	15.0-19.9	1.0-2.9 20.0-39.9		<1,0 >40.0
pH артеријске крви	7.33-7.49	7.50-7.59	7.25-7.32	7.15-7.24 7.6-7.69	<7.15 >7.70
Натријум (mmol/L)	130-149	150-154	120-129 155-159	111-119 160-179	<111 >180
Калијум (mmol/L)	3.5-5.4	3.0-3.4 5.0-5.9	2.5-2.9	6.0-6.9	<2,5 >7.0
Креатинин (mg/dl)	0.6-1.4		<0.6 1.5-1.9	2.0-3.4	>3.5
pCO ₂ венске крви (mmHg)	22.0-31.9	32.0-40.9	18.0-21.9	15.0-17.9 41.0-51.9	>52
FiO ₂ > 50, A-a DO ₂	<200		200-349	350-499	>500
FiO ₂ < 55, pO ₂	>70	61-70		55-60	

pCO₂ – парцијални притисак угљен диоксида у крви; pO₂ – парцијални притисак кисеоника у крви; FiO₂ – инспираторна фракција кисеоника; A-a DO₂ – алвеоло артеријска разлика.

Б) Израчунавање броја бодова у односу на године старости болесника

Године	<44	54	64	74	>74
Скор	0	2	3	5	6

Ц) Скор хроничног здравственог стања

Историја тешке органске инсуфицијенције или имунокомпромитован болесник		
Неоперабилни или критични постоперативни болесник	Да	+5
Елективни постоперативни болесник	Да	+2
Нема	Не	0

Болесници који имају 5 бодова имају обољење било ког од следећих органа/или органских система: јетра (портна хипертензија, крварећи варикси, цироза јетре, инсуфицијенција јетре); KVS (NYHAS класификације); бубрези (хронична дијализа); плућа (хронична респираторна инсуфицијенција, плућна хипертензија); имунолошки систем (имунодепресија, радијација, хемотерапија, AIDS).

Израчунавање APACHE II скорa захтева и израчунавање Глазгов кома скор (енгл. Glasgow Coma Score – GCS), физиолошког бодовног система који представља нумерички приказ процене оштећења мозга. Од 1974. GCS је златни стандард за процену нивоа свести [159, 160].

Табела 5. Израчунавање Глазгов кома скорa - GCS

Скор	Отварање очију	Вербална комуникација	Моторни одговор
6			Слуша команде
5		Орјентисано одговара	Локализује бол
4	Спонтано	Конфузно одговара	Флексиони покрети
3	На позив	Неодговарајућим речима	Децеребрациона флексија
2	На бол	Неразумљивим звуцима	Децеребрациона екстензија
1	Не отвара	Не одговара	Без одговора

Бодују се следећи параметри: отварање очију, успостављање вербалне комуникације и моторни одговор (Табела 5). Максималан број бодова је 15 и означава очувану функцију CNS; $GCS \geq 13$ означава благо оштећење мозга; 9 – 12 умерено оштећење; $GCS < 8$ озбиљно оштећење а $GCS = 3$ означава мождану смрт болесника. Овај скор може бити примењен у прехоспиталном, почетном хоспиталном периоду и у пријемној амбуланти.

APACHE II скор је збир бодова које је болесник добио на основу његовог акутног физиолошког стања (А), година старости (Б), евентуалног коморбидитета (Ц) и GCS.

Данас се за прецизно израчунавање вредности овог скоринг система користе посебни компјутерски програми.

APACHE III има 17 варијабли (број бодова је од 0-299). Скоровање по APACHE III систему се изводи свакодневно а његова вредност указује на то да ли се стање болесника побољшава или погоршава. Процењује се вероватноћа преживљавања у односу на основну интернистичку или хируршку болест, акутне физиолошке поремећаје, старост болесника, присуство функционалних ограничења и коморбидитета и место лечења болесника пре пријема у ЈИЛ Повећање скорa представља погоршање болести (К. Gunning, К. Rawan, 1999.). Посебан значај се огледа у процени неуролошких болесника код којих постоји разлика у зависности од

тога да ли је кома настала услед трауме или је неке друге етиологије. Прецизност овог скорa је већа за вредности код којих је претпостављени морталитет >50% [161].

APACHE IV скоринг систем обухвата сличне варијабле као и APACHE III, само су обрађене другим статистичким моделом. Истраживање у 104 ЈИЛ са укупним бројем примљених болесника 131.618 показао је добару калибрацију и дискриминацију у предвиђању болничког морталитета у ЈИЛ Сједињених Америчких Државама где је и препоручен за болничку употребу [162].

1.9.4. BISAP скоринг систем (енгл. *Bedside index of severity in acute pancreatitis*)

BISAP скоринг систем су дефинисали 2008. Wu и сарадници за процену тежине болести и прогнозу ризика од интрахоспиталног морталитета код болесника са АП. Он обухвата укупно 5 варијабли које се лако могу добити у првих 24 сата након пријема болесника (Табела 6) [163]. BISAP скор има предност у односу на APACHE II скор по томе што га је знатно лакше израчунати, али има предност и у односу на Рансонов скор по томе што се може рачунати и у првих 24 сата након пријема болесника и што се може понављати [164].

Табела 6. Израчунавање BISAP скоринг система

Параметар	Број бодова
Уреа у крви > 25 mg/dL (8.92 mmol/L)	1
Поремећај менталног статуса: дезорјентација, летаргија, сомноленција, ступор или кома	1
≥2 бода по SIRS класификацији	1
Старост > 60 година	1
Присуство плеуралне ефузије	1

1.9.5. Балтазар скор (енгл. *Balthazar Score*)

Балтазар скор је дефинисан од стране истоименог аутора 1990. Данас се углавном користи модификована варијанта коју је исти аутор са својим колегама допунио 1994. носи назив: модификовани индекс за процену тежине болести према налазу на СТ (енгл. *Modified Computed Tomography Severity Index-MCTSI*) [142]. Некрозу панкреаса је најбоље дијагностиковати помоћу СЕСТ. Зоне са некрозом панкреаса слабије везују контраст и слабије се визуелизују.

MCTSI скоринг систем процењује тежину АП бодовањем степена инфламације и степена некрозе изражене у процентима (Табела 7). Уколико болесник има екстрапанкреатичне компликације као што су: једна или више плеуралних ефузија, васкуларне компликације, паренхиматозне компликације на другим органима или компликације од стране гастроинтестиналног тракта, онда он добија још 2 бода.

Табела 7. Израчунавање модификованог индекса за процену тежине болести према налазу на СТ (Modified Computed Tomography Severity Index-CTSI).

Прогностички индикатор		
Запаљење панкреаса	Нормални панкреас	0
	Унутрашње неправилности панкреаса са или без упале перипанкреатичне масти.	2
	Панкреасна или перипанкреасна течна колекција или перипанкреасна масна некроза	4
Некроза панкреаса	Нема	0
	$\leq 30\%$	2
	$\geq 30\%$	4
Екстрапанкреатичне компликације	Једна или више: плеурални излив, асците, васкуларне компликације, паренхимске компликације или захваћеност гастроинтестиналног тракта	2

Максимални скор који болесник може добити је 10 бодова. Тежина АП се класификује на следећи начин:

- 0-2 бода: благи АП,
- 4-6 бодова: умерено тежак АП,
- 8-10 бодова: тежак АП.

Уколико је вредност МСТСИ скорa <3, процењује се да је морталитет око 3%, а уколико је вредност скорa >7 морталит је око 17% [165].

1.9.6. Модификовани скор раног упозорења (енгл. Modified Early Warning Score - MEWS)

Модификовани скор раног упозорења (Modified Early Warning Score - EWS) је једноставан нумеричко бодовни систем који израчунавамо непосредно уз кревет болесника, мерењем основних физиолошких параметара. Бодовање се изводи према критеријумима описаним у Табели 8.

Овај нумеричко бодовни систем је први пут уведен у Великој Британији и тада је праћено укупно пет параметара: ментални статус болесника, број удисаја у минути, срчана фреквенца, систолни артеријски притисак и zasiћеност хемоглобина кисеоником (SaO₂) [166]. Посебно је погодан за болеснике у постоперативном периоду али и за болеснике који су критично оболели а налазе се на различитим болничким одељењима. Препоручује се да свака болница има интерно дефинисан скор раног упозорења у зависности од организације болнице и техничких ресурса којима располаже или чак да свака земља има национални скор раног упозорења (енгл. National Early Warning Score - NEWS). Британски аутори су 2017. предложили ревизију MEWS скорa у циљу да он постане ефикаснији у раном дијагностиковању сепсе. Овај скор назван је NEWS 2 и у њему су дефинисане циљне вредности оксигенације код болесника са болестима плућа и делиријумом. Листа за уписивање вредности параметара неопходних за израчунавање овог скорa треба да буде отворена за све болеснике који су доживели трауму, који су имали планирану операцију већег обима, хитну хируршку интервенцију, за болеснике којима је потребан неки други хитан медицински третман или су критично оболели и могуће је да ће доћи до неког нежељеног догађаја [167].

Табела 8. Израчунавање модификованог скорa раног упозорења (енгл. Modified Early Warning Score - MEWS)

Скор	3	2	1	0	1	2	3
Витални параметри							
Систолни крвни притисак (mmHg)	<70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Срчана фреквенца (откуцаја/мин)		<40	41-50	51-100	101-110	111-129	>130
Респираторна фреквенца (удаха/мин)		<9		9-14	15-20	21-29	≥30
Температура (°C)		35		35-38.4		≥38.5	
CNS				Будан	Реагује на позив	Реагује на бол	Не реагује

CNS-централни нервни систем

Ранија студија Garcea је показала да MEWS скор може бити користан како у скринингу пацијента за предвиђање тежине АП тако и за праћење одговора болесника на примењене терапијске мере [168].

Осмишљен је првенствено за медицинске сестре јер прати физиолошке параметре болесника, једноставан је за примену и у зависности од добијених вредности скоринг система обавештава се сестра/техничар, главна сестра/техничар, лекар или тим за реанимацију. Ако је скор већи >0 одговорна сестра/техничар треба да обавести главну сестру; уколико је вредност скорa од 1-3 медицинска сестра/техничар треба да обилази болесника и да понавља скоровање сваких 4 сата. Ако је вредност скорa 3 у било којој категорији медицинска сестра или техничар треба да контактира лекара за савет и да обилази и скорује болесника сваког сата. У Великој Британији скор 3 захтева хитан преглед од стране одељењског лекара. У неким болницама уколико медицинске сестре/техничари региструју скор 3 имају право да одмах позову тим за реанимацију. У одређеном броју болница чека се да болесник добије оцену 4 или 5 а тек онда бива алармиран тим за реанимацију.

Према неким статистикама, болесници који имају скор 0-2 имају 7,9% шанси за пријем у ЈИЛ и смртни исход. Болесници са скором 3-4 имају 12,7% шанси за пријем у ЈИЛ и смртни исход. Болесници са скором ≥5 имају 30% шанси за пријем у ЈИЛ и леталан исход и захтевају висок ниво интензивног праћења[169].

1.9.7. Индекс телесне масе (енгл. Body Mass Index - BMI)

Прекомерна телесна тежина и гојазност представљају озбиљан проблем широм света. Гојазност се дефинише индексом телесне масе, који се израчунава као тежина (у килограмима) подељена са висином у m^2 . Према препорукама Светске здравствене организације извршена је класификација одраслих особа према индексу телесне масе: особа која има вредност $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ је потхрањена, особа која има вредност BMI у распону од $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ има нормалну телесну тежину (ТТ), особа са BMI у распону од $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ има прекомерну ТТ, а са $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ је гојазна. Уколико је

BMI > 40 kg/m² особа је патолошки гојазна [170]. Више студија је показало да гојазност представља значајан фактор ризика за настанак АП. Тако је за израчунавање вредности APACHE II и BISAP скорa додата вредност скорa за гојазност означена словом O-obesitas (гојазност), и ови скорови су названи APACHE-O и BISAP-O скор чиме је добијена боља предиктивна вредност и већа специфичност и тачност ових скорова [170, 171, 172].

Већина скоринг система има пре свега за циљ рано препознавање отказивања органа с обзиром да је то један од најважнијих предиктора леталног исхода болесника са тешким АП [172, 173]. Реверзија слабости орагана утиче на смањење морбидитета и морталитета код болесника са акутним панкреатитисом [92, 111].

..... **ЦИЉ РАДА**

2. ЦИЉ РАДА

Циљ овог истраживања је био да испита факторе који су најједноставнији за примену и најобјективнији за процену тежине АП, предвиђање развоја компликација и исход лечења болесника у нашим условима. У ту сврху испитивали смо следеће:

1. Који нумеричко бодовни систем је у нашим условима најједноставнији за примену и најобјективнији у процени болесника у иницијалном периоду;
2. Који нумеричко бодовни систем је у нашим условима најједноставнији за примену и најобјективнији у процени степена тежине АП;
3. Који нумеричко бодовни систем је у нашим условима најједноставнији за примену и најобјективнији у корелацији са С-реактивним протеином (CRP) и прокалцитонином (PCT);
4. Који су нумеричко бодовни системи у нашим условима најједноставнији за примену и најобјективнији у процени тежине болести у периоду интензивног лечења (по данима боравка у ЈИЛ)
5. Значај индекса телесне масе (енгл. body mass index - BMI) код болесника са АП у односу на степен тежине АП и коначни исход;
6. Утицај старосне доби болесника на степен тежине АП, појаву компликација и коначни исход;
7. Однос дужине трајања механичке вентилације(МВ) и дужине лечења у ЈИЛ у односу на степен тежине АП;
8. Испитивана је предиктивна вредност С-реактивног протеина (CRP) за процену тежине и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом;
9. Испитивана је предиктивна вредност прокалцитонина (PCT) за процену тежине и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом;
10. Испитиван је степен повезаности између С-реактивног протеина (CRP) и нумеричко бодовних система за процену тежине и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом;
11. Испитиван је степен повезаности између прокалцитонина (PCT) и нумеричко бодовних система за процену тежине и исхода лечења болесника са акутним панкреатитисом;
12. Који нумеричко бодовни систем у различитим фазама лечења болесника са АП има највећу моћ калибрације и дискриминације тј. најбоље показује однос предвиђеног и оствареног морталитета;
13. Упоређени су добијени резултати са подацима европских и светских база података са циљем да се започне са рутинском применом нумеричко бодовних система првенствено у нашој установи а затим и у нашем здравственом систему.

..... **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Истраживање је спроведено као кохортна проспективна студија у Клиничко болничком центру Бежанијска Коса у Београду, на одељењу хирургије и у ЈИЛ ниво II и III, у периоду од 29.02.2016 до 29.02.2018. КБЦ Бежанијска коса је установа која располаже са око 360 постеља; од тога ЈИЛ ниво II има 10 кревета а ЈИЛ ниво III има 4 кревета за лечење критично оболелих пацијената. Просечна дужина лечења износи око 9 болничких дана, што укупно на годишњем нивоу износи око 100.000 болничких дана уз просечну дневну заузетост постеља око 90%. Просечна дужина хоспитализације у ЈИЛ износи око 20 болничких дана, уз просечну дневну заузетост болничких постеља око 84%. У ЈИЛ ниво II и III се просечно у току једне године лечи око 1700 критично оболелих. Број болесника лечених са различитим обољењима панкреаса је просечно око 230 а број болесника са дијагнозом АП је око 75. КБЦ Бежанијска коса је и наставна база Медицинског факултета у Београду на катедрама интерне медицине, хирургије, радиологије и социјалне медицине са стручно-професионалним кадром врхунског знања и вештина за обављање најсложенијих медицинских интервенција.

3.2. Популација која се истражује

Овом студијом су били обухваћени болесници који су у КБЦ Бежанијска Коса примљени са дијагнозом АП и који су испуњавали све укључујуће и нису имали ниједан искључујући критеријум. Током овог истраживања смо се у потпуности придржавали принципа Добре клиничке праксе, а истраживање је претходно одобрено од стране надлежног Етичког комитета.

3.3. Узорковање

У студију су били укључени болесници оба пола, старији од 18 година код којих је постављена дијагноза АП на основу присуства најмање два од следећа три критеријума: 1) бол у трбуху карактеристичан за АП, 2) вредности серум амлаза и/или липаза троструко веће од горње физиолошке границе и 3) налаз на СТ карактеристичан за АП.

Укључујући критеријуми су били :

1. Информациони формулар о студији за болесника
2. Образац сагласности за учешће у студију који потписује болесник или најближи сродник.

Искључујући критеријуми су били:

1. Болесници млађи од 18 година,
2. Труднице,
3. Болесници који су у КБЦ „Бежанијска коса“ примљени из друге установе и прошло је више од 48 сати од дијагностиковања АП,
4. Болесници са хроничним панкреатитисом.

Истраживање је спроведено у 5 фаза:

- 1) на дан пријема - пријемној амбуланти и/или одељење, ЈИЛ ниво 2/3,
- 2) 48 сати након пријема,
- 3) 72 сата након пријема,
- 4) 7 дана након пријема болесника у болницу
- 5) након годину дана.

Фаза 1. На дан пријема у складу са принципима Добре клиничке праксе, пре било каквих других процедура, обављен је разговор са болесником или његовим пратиоцима (уколико је отежан контакт са болесником) о природи истраживања. Објашњено им је како треба да попуне Информациони формулар о студији, било им је омогућено довољно времена да га прочитају и након пристанка болесник или најближи сродник су потписали и датирали два примерка Обрасца сагласности за учешће у студији, а исто је учинио и истраживач.

У разговору са болесником или његовим пратиоцем су добијени анамнестички и/или хетероанамнестички подаци о тренутним тегобама и претходном здравственом стању. Урађени су хематолошки и лабораторијски тестови (укључујући CRP, PCT) као и мерење виталних параметра. Затим је обављен физикални преглед укључујући и мерење телесне висине, телесне масе и израчунавање BMI. Урађен је рендгенски снимак плућа а СТ трбуха и/или грудног коша је био рађен на захтев ординирајућег лекара. Када је било могуће утврђен је узрок АП. Одмах након пријема у болницу израчунати су следећи нумеричко бодовни системи: Рансонов скор, Панкреас скор, APACHE II, BISAP, MEWS. Сви добијени подаци су убележени у обрасце које смо припремили за ову студију.

Фаза 2. Након 48 сати од пријема у болницу, поново смо урадили физикални преглед, хематолошке и лабораторијске тестове (укључујући CRP, PCT), мерење виталних параметара а рендгенски снимак плућа и СТ трбуха и/или грудног коша су рађени на захтев ординирајућег лекара. Уколико етиологија АП није одређена на пријему у болницу, у фази 2 је ординирајући лекар поново покушао да открије узрок АП на основу свих података који су до тог тренутка сакупљени у историју болести или је постављена дијагноза идиопатског АП. Од нумеричко бодовних система израчунати су следећи: Рансонов скор, Панкреас скор, APACHE II, BISAP и MEWS скор.

Фаза 3. Након 72 сата од пријема у болницу поново су урађени физикални преглед, хематолошки и лабораторијски тестови (укључујући CRP, PCT), мерење виталних параметара а рендгенски снимак плућа и СТ трбуха и/или грудног коша је урађен на захтев ординирајућег лекара. Од нумеричко бодовних система су израчунати MEWS и BISAP скор

Фаза 4. Након 7 дана од пријема у болницу поново су урађени физикални преглед, хематолошки и лабораторијски тестови (укључујући CRP, PCT), мерење виталних параметара а рендгенски снимак плућа и СТ трбуха и/или грудног коша је урађен на захтев ординирајућег лекара. Од нумеричко бодовних система израчунати су MEWS и BISAP скоринг системи.

Фаза 5. Након годину дана од дана пријема у болницу, контактиран је сваки болесник или члан породице болесника, који су били укључени у студију. Тражена информације је: испитаник је жив или је умро .Уколико је умро , датум смрти.

За све болеснике је евидентиран број дана проведених у болници, а уколико су болесници били подвргнути хируршкој интервенцији било је евидентирано у којој фази лечења се то десило и која врста операције је била изведена. За болеснике који су смештени у ЈИЛ био је евидентиран број дана проведених у ЈИЛ а за болеснике којима је била потребна потпора дисања био је евидентиран и број дана проведених на механичкој вентилацији. Свака компликација лечења као и коначан исход лечења: отпуст из болнице или смрт су такође бити евидентрани.

Табела 9. Евидентирање по данима

Дани скоровања	0 дан	48 ^h	72 ^h	7. дан
Информациони формулар за болеснике о студији	X			
Образац сагласности болесника	X			
Анамнестички и/или хетероанамнестички подаци	X			
Хематолошке и лабораториске претраге	X	X	X	X
С-реактивни протеин (CRP)	X	X	X	X
Прокалцитонин (PCT)	X	X	X	X
Витални параметри	X	X	X	X
Етиологија акутног панкреатитиса	X	X		
Индекс телесне масе (БМИ)	X			
Ренгенски снимак плућа и/или компјутеризована томографија трбуха и/или плућа	X I	I*	I*	I*
Рансонов скор	X	X		
Панкреас скор	X	X		
APACHE II скор	X	X		
BISAP скор	X	X	X	X
MEWS скор	X	X	X	X

*RTG плућа на захтев ординирајућег лекара, I СТ трбуха и/или плућа на захтев ординирајућег лекара

3.4. Варијабле које се прате у студији

Независне варијабле: акутни панкреатитис, нумеричко бодовни системи

Зависне варијабле: тежина болести, етиологија АП, БМИ, витални параметри, лабораторијске анализе (број еритроцита, хематокрит, број леукоцита, гликемија, уреа, креатинин, билирубин - укупни и директни, аминотрансферазе (AST), амилаза, липаза, LDH, укупни протеини, албумини, натријум, калијум, калцијум), гасне анализе артеријске крви, PCT, CRP, RTG грудног коша, СТ трбуха.

Збуњујуће варијабле: старост и клиничке карактеристике испитаника, коморбидитет

За сваког болесника су евидентирани:

- старосно доба,
- пол,
- коморбидитет (врста и степен тежине акутне или хроничне болести која прати АП),
- подаци о телесној тежини (ТТ у kg) и телесној висини (ТВ у cm), покретни болесници су измерени на ваги са висиномером Wunder, Италија, а затим је израчунат ВМІ чије се вредности изражавају у kg/m². Према вредностима ВМІ болесници су сврстани у једну од следећих група:
 1. потхрањени.....ВМІ < 18,5kg/m²
 2. нормалан.....ВМІ 18,5-24.9kg/m²
 3. прекомерна ТТ.....ВМІ 25-29,9kg/m²
 4. гојазностВМІ > 30kg/m²
 5. патолошка гојазност.....ВМІ > 40kg/m²
- етиологија АП (уколико није било могуће одредити узрок АП он је био класификован као идиопатски),
- витални параметри (артеријски крвни притисак, срчана фреквенца, респираторна фреквенца, телесна температура и засићење хемоглобина кисеоником) су одређивани на пацијент мониторима Intelli Uve MP70, Philips i Infinity Vista XL, Drager), стање свести (је процењено помоћу Глазгов кома скара).

У Централној биохемијској лабораторији КБЦ “Бежанијска Коса“ су урађене хематолошке и биохемијске претраге:

- Хематолошки тестови (број еритроцита, хематокрит, број леукоцита, тромбоцита) су одређивани на апарату: хематолошки анализатор XN1000 произвођача Sysmex.
- Биохемијске анализе (гликемија, уреа, креатинин, билирубин - укупни и директни, аминотрансферазе (AST), амилаза, липаза, лактатна-деhidрогеназа (LDH), укупни протеини, албумини, натријум, калијум, калцијум) су одређиване на апарату Cobas c501 произвођача Roche, стандардном спектрофотометријском методом.
- CRP (C-реактивни протеин) је одређиван на апарату Cobas c501 произвођача Roche имунотурбидиметријском методом.
- Прокалцитонин (PCT) је одређиван на апарату Cobas c601 произвођача Roche, Eclia методом.
- Гасне анализе артеријске крви (pH крви, базни дефицит, парцијални притисак кисеоника (PaO₂) и парцијални притисак угљен диоксида (PaCO₂) у артеријској крви) су одређивани на апарату RAPID Point 500 систем произвођача SIMENS.

Рендгенски снимак грудног коша је урађен на пријему болесника у болницу а затим према захтеву ординирајућег лекара на мобилном рендгенском апарату Shimadzu, Mobile Art Eco, Јапан.

Компјутеризована томографија (СТ) трбуха и/или грудног коша на захтев ординирајућег лекара је урађена на апарату Brilliance 64-slice, произвођача Philips. На основу бројних варијабли које ће бити праћене код болесника са АП помоћу калкулатора који се могу наћи on line на сајту: www.mdcalc.com израчунавани су горе поменути нумеричко бодовни системи. За сваки скор је евидентирана његова

нумеричка вредност као и проценат предвиђеног морталитета за дату вредност. За потребе израчунавања сваког од скорова узети су у разматрање следећи параметри:

Рансонов скоринг систем: старост >55 година, број леукоцита >16,000/mL, глукоза >200 mg/dL (>10mmol/L), LDH > 350 IU/mL, AST > 250 IU/mL. Вредност скорa ≥ 3 указује да се вероватно ради о тешком панкреатитису, вредност <3 указује да се вероватно не ради о тешкој форми панкреатитиса.

Процена вероватноће морталитета врши се на следећи начин: За сваки параметар који испуњава болесник добија по 1 бод. Уколико је скор до 5 поена, болесник има умерени панкреатитис. Уколико је скор >6, ради се о тешком облику панкреатитиса повезаним са системским компликацијама. У зависности од вредности скорa, предвиђеног морталитета и класификације тежине АП доноси се одлука о даљем лечењу болесника (Табела 10).

Табела 10. Предвиђање морталитета применом Рансоновог скоринг система

Вредност скорa	Предвиђени морталитет(%)	Тежина АП	Интерпретација
0-2	0-3%	Умерено тежак АП	Примити болесника на одељење
3-5	11-20%		Примити болесника у ЈИЛ
6-7	40%	Тежак АП	Повезан је са системским компликацијама
>7	>50%		Повезан је са системским компликацијама

Панкреас скоринг систем (Glasgow-Imrie Criteria for Severity of Acute Pancreatitis):

старост >55 година, леукоцити >15x10⁹/L (15,000/mL), глукоза >180 mg/dL (10mmol/L), уреа >44,8 mg/dL (16mmol/L), PaO₂ <59,3mm Hg (7,9kP), калцијум < 8 g/dL (2mmol/L), албумин < 3.2 g/dL (32g/L), LDH < 600 IU/mL. Максимална вредност скорa је 8. Вредност скорa ≥ 3 указује да постоји вероватноћа да се ради о тешком панкреатитису, вредност < 3 указује да се вероватно не ради о тешкој форми панкреатитиса. Процена вероватноће морталитета на основу нумеричке вредности скорa изводи се на следећи начин:

- Вредност скорa 0-2: шанса за смртни исход: 2%,
- Вредност скорa 3-4: шанса за смртни исход: 15%,
- Вредност скорa 5-6: шанса за смртни исход: 40%,
- Вредност скорa 7-8: шансе за смртни исход 100%

APACHE II скоринг систем: температура, SAP (средњи артеријски притисак), срчана фреквенца, респираторна фреквенца, PaO₂, pH артеријске крви, базни ексцес (HCO₃), натријум, калијум, креатинин, хематокрит, леукоцити, Глазгов кома скор, старост, хроничне болести. У овом нумеричко бодовном систему болесник може имати 0-71 бод.

Табела 11. Предвиђени морталитет неоперисаних и оперисаних болесника у односу на вредности АРАСНЕ II скоринг система

АРАСНЕ II скоринг систем	Предвиђени морталитет(%)	
	Неоперисани	Оперисани
0-4	4%	1%
5-9	8%	3%
10-14	15%	7%
15-19	25%	12%
20-24	40%	30%
25-29	55%	35%
30-34	73%	73%
>34	85%	88%

Уколико је вредност АРАСНЕ II скоринг система 0-4 вероватноћа смртог исхода код оперисаних је 1% а код неоперисаних 4%, а ако је вредност 30-34 вероватноћа смртог исхода је иста 73% и за оперисане и неоперисане(Табела 11).

MEWS скоринг систем: телесна температура, број респирација, срчана фреквенца, систолни крвни притисак, стање свести. Стање свести у оквиру овог сора процењује се по AVPU принципу (engl. Alert - будан, Reacting to voice – реагује на позив, Reacting to pain- реагује на бол, Unresponsive- не реагује на било какве дражи). Максимална вредност сора је 14. Уколико је вредност сора ≥ 4 стање болесника се погоршава. Вредност сора >5 значи да је шанса за смртни исход 30%.

BISAP скоринг систем: уреа > 25 mg/dL(8.92mmol/L), поремећај менталног статуса (GCS <15), SIRS ≥ 2 , старост > 60 година, плеурална ефузија.

- У оквиру овог сора потребно је израчунати исистемски инфламаторни одговор организма или SIRS скор (енгл. Systemic Inflammatory Response Syndrome): температура $< 36^{\circ}\text{C}$ или $> 38^{\circ}\text{C}$, срчана фреквенца $> 90/\text{мин}$, респираторна фреквенца $> 20/\text{мин}$ или $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg, леукоцити $< 4000/\text{mL}$ или $> 12,000/\text{mL}$.

Максимална вредност BISAP сора је 5. Болесници који имају скор 0-2 имају $< 2\%$ шанси за летални исход. Болесници са скором 3-4 имају $>15\%$ шанси за смртни исход, док скор 5 предвиђа морталитет од 22%.

..... **СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

4. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Сви добијени подаци су статистички обрађени на персоналном рачунару уз примену стандардних статистичких процедура и наменски урађених програма. Користили смо следеће методе статистичке обраде: табеларни и графички приказ резултата, статистичко тестирање коришћењем Студентовог т-теста, χ^2 (хи-квадрат) тест, Mann-Whitney, Kruskal Wallis – test, ANOVA процедура у анализи варијансе и Спирманов коефицијент корелације ранга, Анализа једногодишњег преживљавања - Cox regression model. Тестирање значајности је извршено на нивоу $p < 0,05$, што је потребно и довољно у медицинском научно-истраживачком раду за доношење релевантних закључака. Предиктивна вредност нумеричко бодовних система је процењивана калибрацијом и дискриминацијом за сваки систем појединачно.

Калибрација процењује степен кореспонденције између процењене вероватноће морталитета и актуелног стања. Она се одређује коришћењем Hosmer–Lemeshow статистичког теста. Калибрација се сматра добром уколико је предвиђени морталитет близу оствареног [174].

Модел дискриминације даје преглед способности бодовног система да направи разлику између болесника који су преживели у односу на предвиђени морталитет. Методе укључују израчунавање површине испод ROC кривуље или коришћењем класификационих матрица. Два најважнија дела ових класификационих матрица су специфичност и сензитивност [174]. Однос специфичност-сензитивност даје ROC кривуљу предвиђеног морталитета. Површина испод ROC криве (AUROC) представља број болесника који су завршили летално. Значи, уколико је AUROC око 0.50, процена нумеричког система је слаба и упоређује се са „бацањем новчића“ [175].

..... **РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

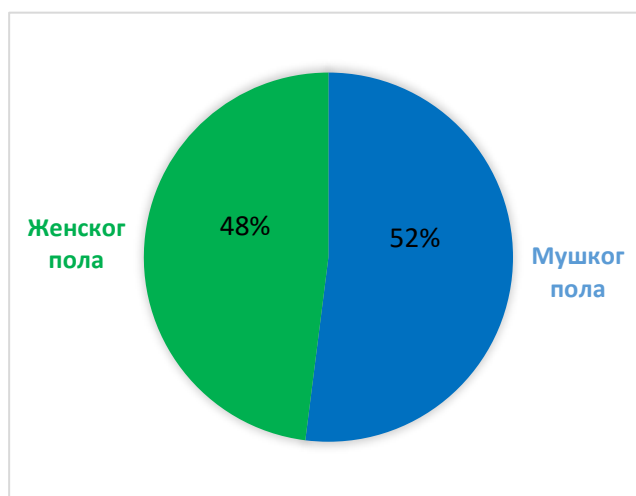
5. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

5.1. Демографске карактеристике болесника

У нашој студији је испитано укупно 50 болесника. Демографске карактеристике испитаника су приказане су у Табели 12 и Графиконима 1,2 и 3.

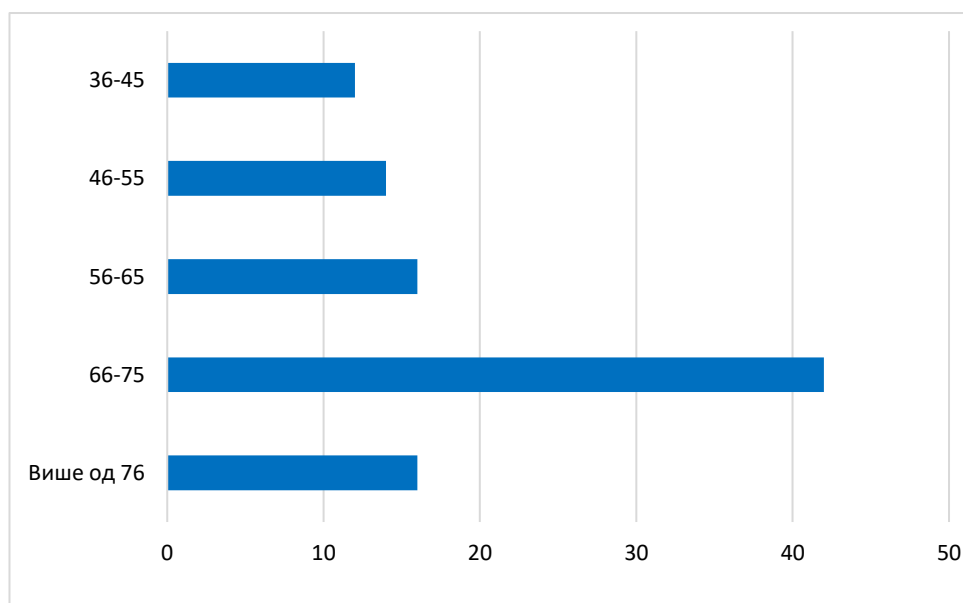
Полна структура болесника. Расподела болесника према полу је била приближно иста, болесника мушког пола је било 26 (52%) а болесника женског пола 24 (48%) (Графикон 1).

Графикон 1. Расподела болесника према полу



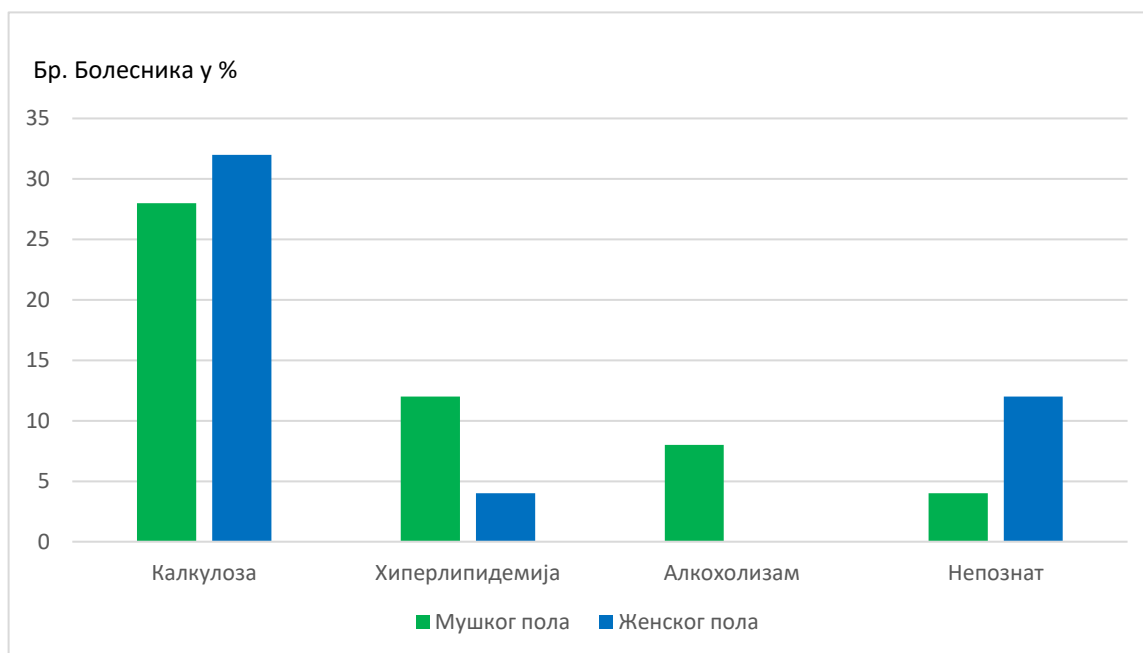
Старосна доб. У нашем истраживању болесници са АП су били најчешће старосне доби од 66 - 75 година (42%), док су остале старосне групе биле приближно једнако заступљене око 15% (Графикон 2).

Графикон 2. Расподела болесника према старосној доби



Код највећег броја болесника узрок АП је била калкулоза жучне кесе 60%, и у нешто већем проценту 32% код болесника женског пола. Хиперлипидемија је била узрок панкреатитиса код 16% испитиваних болесника и нешто чешћа код болесника мушког пола. Алкохолизам као узрок АП је био заступљен у етиологији са 8%. само код болесника мушког пола (Графикон 3).

Графикон 3. Расподела болесника према етиологији АП и полу



5.1.1. Утицај демографских карактеристика болесника и индекса телесне масе (ВМИ) на коначни исход лечења

Од укупно 50 испитаних болесника, до отпуста из болнице преживело је 42 болесника (84%). Расподела болесника према полу, старосној доби, индексу телесне масе и етиологији у односу на преживљавање је приказана у Табели 12.

Полна структура болесника није имала статистички значајан утицај на преживљавање (hi -kvadrat = 0.015, $p=0.902$) (Табела 12).

Старосна доб. Највећи број болесника са дијагнозом АП (42%), био је у старосној групи од 66 до 75 година. Највећи број преживелих болесника (40.5%) припадао је управо овој старосној групи (Табела 12, Графикон 2).

Индекс телесне масе (ВМИ). Нормалну телесну тежину је имало укупно 40.5% болесника, док је највећи број болесника (47.6%) имало прекомерну телесну тежину (47.6%). Сви болесници са АП и нормалном телесном тежином су преживели, док су болесници код којих је дошло до смртог исхода имали прекомерну телесну тежину (50%), били су гојазни (37.5%) или екстремно гојазни (12.5%) (Табела 12).

5.2. Клиничке карактеристике болесника са акутним панкреатитисом у односу на исход лечења

Етиолошки фактори. У нашем истраживању код највећег броја болесника узрок АП је била калкулоза жучне кесе 60%, хиперлипидемија је била узрок АП код 16% болесника а алкохолизам је био заступљен у етиологији са 8% (Табела 12). Сви болесници код којих је узрок АП био алкохолизам су преживели. Највећи број болесника са смртним исходом (50%) је као узрок АП имао калкулозу жучне кесе (Табела 12).

Табела 12. Клиничке карактеристике болесника у односу на исход лечења

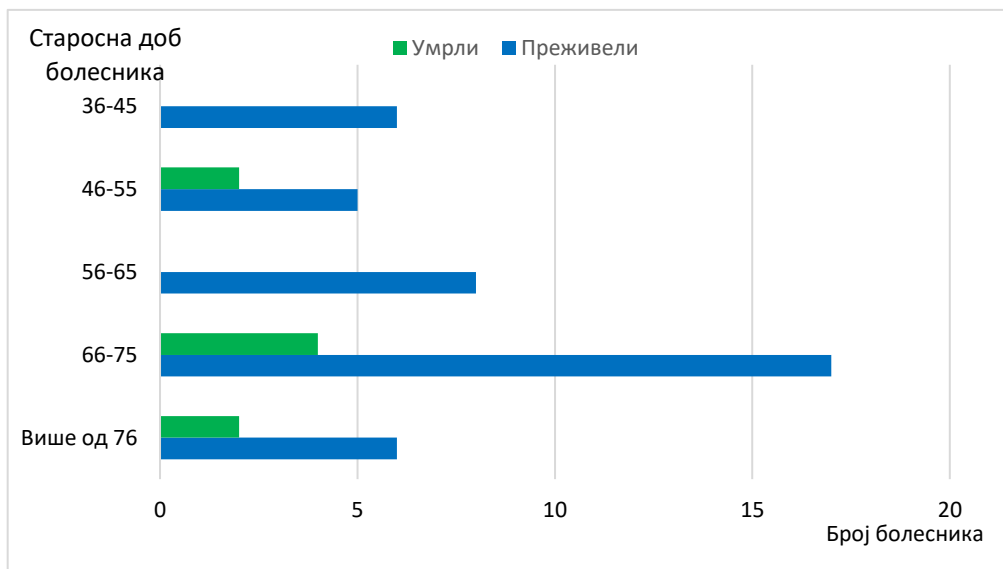
	Укупно	Преживели	Смртни исход	р
Укупан број n (%)	50 (100.0)	42 (84%)	8 (16%)	
Пол				
Мушки, n(%)	26 (52.0)	22 (52.4)	4 (50.0)	0.902
Женски, n(%)	24 (48.0)	20 (47.6)	4 (50.0)	
Етиологија				
Калкулоза	30 (60.0)	26 (61.9)	4 (50.0)	
Хиперлипидемија	8 (16.0)	6 (14.3)	2 (25.0)	
Алкохолизам	4 (8.0)	4 (9.5)	0 (0)	
Непознат	8 (16.0)	6 (14.3)	2 (25.0)	
Операција				
Неоперисани, n(%)	33 (66.0)	30 (71.4)	3 (37.5)	0.063
Оперисани, n(%)	17 (34.0)	12 (28.6)	5 (62.5)	
Некроза				
Има, n(%)	24 (48.0)	20 (47.6)	4 (50.0)	0.902
Нема, n(%)	26 (52.0)	22 (52.4)	4 (50.0)	
Компликације				
Без компликација n(%)	22 (44.0)	22 (52.4)	0 (0)	<0.001*
Плеурална ефузија, n(%)	18 (36.0)	16 (38.1)	2 (25.0)	
Сепса, септични шок , n(%)	10 (20.0)	4 (9.5)	6 (75.0)	
ВМИ				
Нормална тт	17 (40.5)	17 (40.5)	0 (0)	
Прекомерна тт	24 (47.6)	20 (47.6)	4 (50.0)	
Гојазност	8 (16.0)	5 (11.9)	3 (37.5)	
Патолошка гојазност	1 (2.0)	0 (0)	1 (12.5)	
Дужина трајања MV(број дана), medijana (opseg)	0 (0-20)	0 (0-2)	4.5 (0-20)	<0.001*
Дужина лечења у ЈЛ (број дана), medijana(opseg)	2 (0-20)	1.5 (0-20)	3.0 (0-3)	0.018*
Дужина хоспитализације (број дана) ,medijana(opseg)	15 (6-62)	12.5 (6-62)	17.5 (9-27)	0.183
Форма панкреатитиса				
Благи n(%)	20 (40.0)	18 (42.9)	2 (25.0)	0.001*
Умерено тежак n(%)	20 (40.0)	19 (45.2)	1 (12.5)	
Тежак n(%)	10 (20.0)	5 (11.9)	5 (62.5)	

*статистичка значајност

Подвргавање болесника хируршкој интервенцији. Од 50 испитаника, хируршкој интервенцији у току хоспитализације је подвргнуто укупно 17 болесника. Подвргавање хируршкој интервенцији није статистички значајно утицало на коначни исход лечења ($hi-kvadrat = 3.447, p=0.063$) (Табела 12).

Некроза панкреаса биле је заступљена код 48% болесника али појава ове компликације није статистички значајно утицала на исход лечења ($hi-kvadrat = 0.015, p=0.902$) (Табела 12).

Графикон 4. Расподела болесника према старосној доби и исход лечења



Компликације које су настале у току лечења болесника са АП су најчешће биле плеурална ефузија (36%), сепса и септични шок (10%) (Табела 12). Учесталост сепсе и септичног шока код болесника са смртним исходом је биле 75% а код преживелих 9.5%. Сепса и септични шок су били статистички значајно учесталији код болесника са смртним исходом у поређењу са групом преживелих ($hi-kvadrat = 18.006, p<0.001$). (Табела 12).

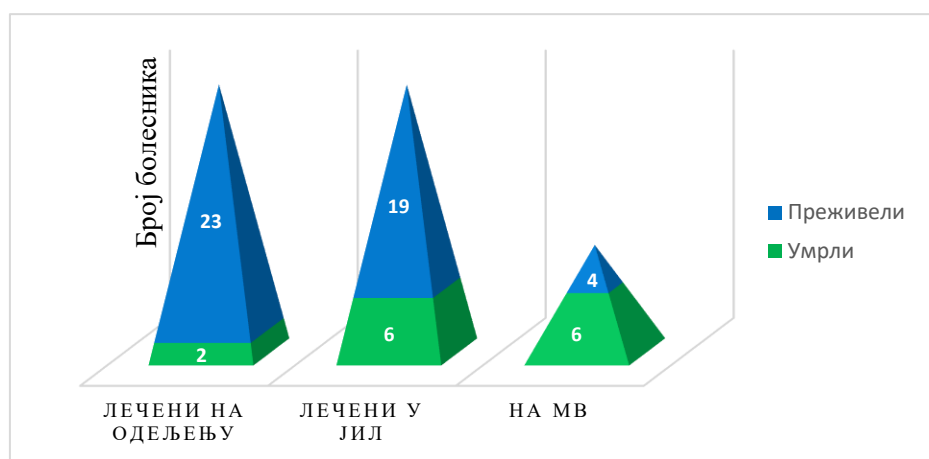
Форма АП. У нашој групи испитаника, подједнак број болесника је имао благи и умерено тежак облик АП (по 40% болесника), док је код преосталих 20% болесника дијагностикована тешка форма АП. Смртни исход је био статистички значајно учесталији код болесника са тешким АП ($hi-kvadrat = 10.752, p=0.001$) и евидентиран је код 62.5% болесника (Табела 12).

Дужина хоспитализације није била статистички значајно различита између болесника који су преживели до отпуста из болнице и болесника са смртним исходом ($U=118.0, p=0.183$) (Табела 12).

Подвргавање болесника механичкој вентилацији (МВ). Од укупног броја испитаника њих 10 је захтевало МВ од којих је 6 имало смртни исход (Графикон 5). Дужина трајања механичке вентилације биле је статистички значајно већа код болесника са смртним исходом ($U=45.0, p<0.001$) (Табела 12).

Дужина лечења болесника у ЈИЛ . Исти број болесника њих по 25 је лечено на одељењу и у ЈИЛ (Графикон 5). Дужина лечења болесника у ЈИЛ била је статистички значајно већа код болесника са смртним исходом ($U=80.0$, $p=0.018$) (Табела 12).

Графикон 5. Расподела болесника у односу на МВ и боравак у ЈИЛ према коначном исходу



5.3. Значај нумеричко бодовних скоринг система за предвиђање исхода лечења болесника са АП

Рансонов скоринг система. Вредност Рансоновог скоринг система је евидентирана нултог дана, на пријему у болницу (Рансон₀) и након 48 сати (Рансон₄₈).

Рансонов₀ скоринг систем имао је вредност 3-4 код половине наших испитаника и ова вредност је била статистички значајно учесталија код болесника са смртним исходом ($hi-kvadrat = 9.524$, $p=0.002$) (Табела 13).

Вредност Рансонов₄₈ скоринг система била је >5 код 42% наших испитаника и такође је била статистички значајно учесталија код болесника који нису преживели ($hi-kvadrat = 10.470$, $p=0.0012$) (Табела 13).

Табела 13. Вредност Рансоновог скоринг система у односу на исход лечења

	Коначан исход			p
	Укупно	Преживели	Умрли	
Укупан број n (%)	50 (100.0)	42 (84%)	8 (16%)	
Рансонов ₀				
0-2 (1%), n(%)	25 (50.0)	25 (59.5)	0 (30.0)	0.002*
3-4 (15%), n(%)	25 (50.0)	17 (40.5)	8 (100.0)	
Рансонов ₄₈				
0-2 (1%), n(%)	13(26.0)	13 (31.0)	0 (0)	0.0012*
3-4 (15%), n(%)	16 (32.0)	16 (38.1)	0 (0)	
>5 (40%), n(%)	21 (42.0)	13 (31.0)	8 (100.0)	

*статистичка значајност

Панкреас скоринг систем. Вредност Панкреас скоринг система такође је евидентирана нултог дана и 48 сати након пријема у болницу (Панкреас₀ и Панкреас₄₈). Резултати истраживања су приказани у табели 14.

Вредност Панкреас скоринг система 3-8 која указује на висок ризик за развој тешке форме АП статистички је била значајно чешћа нултог дана ($hi\text{-kvadrat} = 6.897$, $p=0.009$) као и 48 сати након пријема ($hi\text{-kvadrat} = 8.113$, $p=0.004$) код болесника са смртним исходом (Табела 14).

Табела 14. Вредност Панкреас скоринг система у односу на исход лечења

	Коначан исход			p
	Укупно	Преживели	Умрли	
Укупан број n (%)	50 (100.0)	42 (84%)	8 (16%)	
Панкреас ₀				
0-2 (низак ризик), n(%)	21 (42.0)	21 (50.0)	0 (0.0)	
3-8 (↑ ризик за тежак АП), n(%)	29 (58.0)	21 (50.0)	8 (100.0)	0.009*
Панкреас ₄₈				
0-2 (низак ризик), n(%)	23(46.0)	23 (54.8)	0 (0)	
3-8 (↑ ризик за тежак АП), n(%)	27 (54.0)	19 (45.2)	8 (100)	0.004*

*статистичка значајност, ↑-већи

APACHE II скоринг систем. APACHE II скоринг систем је евидентиран на пријему болесника у болницу (APACHE II₀) као и након 48 сати (APACHE II₄₈). APACHE II скоринг систем је имао вредност 20-29 статистички значајно чешће како нултог дана ($hi\text{-kvadrat} = 5.357$, $p=0.021$) тако и 48 сати након пријема ($hi\text{-kvadrat} = 18.006$, $p<0.001$) код болесника са смртним исходом (Табела 15).

Табела 15. Вредност APACHE II скоринг систем у односу на исход лечења

	Укупно	Преживели	Умрли	p
Укупан број n (%)	50 (100.0)	42 (84%)	8 (16%)	
APACHE II ₀				
0-9 (0%), n(%)	8 (16.0)	8 (19.0)	0 (0.0)	
10-19 (22%), n(%)	32 (64.0)	28 (66.7)	4 (50.0)	
20-29(58%), n(%)	10 (20)	6 (14.3)	4 (50.0)	0.021*
APACHE II ₄₈				
0-9 (0%), n(%)	8 (19.0)	8 (19.0)	0 (0.0)	
10-19 (22%), n(%)	32 (64.0)	30 (71.4)	2 (25.0)	
20-29(58%), n(%)	10 (20.0)	4 (9.5)	6 (75.0)	<0.001*

*статистичка значајност

BISAP скоринг систем. BISAP скоринг систем је евидентиран на пријему болесника (нултог дана) BISAP₀, затим након 48 и 72 сата и 7 дана након пријема болесника (BISAP_{48,72} и 7д). Сви испитаници били су живи 72 сата након пријема док је седми дан након пријема доживело 46 болесника (Табела 16).

BISAP₀ скоринг систем је имао вредност 3-4 код 34% испитаника и био је статистички значајно учесталији код болесника са смртним исходом ($hi\text{-kvadrat} = 7.134$, $p=0.008$). BISAP₄₈ скоринг систем је имао вредност 5 код 20% болесника и

такође је био статистички значајно учесталији код оних који нису преживели. Међутим, BISAP₇₂ скоринг систем са вредношћу 0-2 био је статистички значајно учесталији код болесника који су преживели до отпуста из болнице (hi-kvadrat = 16.689, p<0.001).

Седмог дана након пријема у болницу вредност BISAP_{7d} скоринг система величине 5 имало је 4 од 8 болесника са смртним исходом, што је била статистички значајна разлика (hi-kvadrat = 11.661, p<0.001) (Табела 16).

Табела 16. Вредност BISAP скоринг система у односу на исход лечења

	Коначан исход			p
	Укупно	Преживели	Умрли	
Укупан број n (%)	50 (100.0)	42 (84%)	8 (16%)	
BISAP₀				
0-2 (<2%), n(%)	29 (58.0)	29 (69.0)	0 (0)	0.012
3-4 (>15%), n(%)	17 (34.0)	11 (26.2)	6 (75.0)	0.008*
5 (22%), n(%)	4 (8.0)	2 (4.8)	2 (25.0)	
BISAP₄₈				
0-2 (<2%), n(%)	29 (58.0)	29 (69.0)	0 (0)	
3-4 (>15%), n(%)	11 (22.0)	9 (21.4)	2 (25.0)	
5 (22%), n(%)	10 (20.0)	4 (9.5)	6 (75.0)	0.002*
BISAP₇₂				
0-2 (<2%), n(%)	34(68.0)	34 (81.0)	0 (0)	<0.001*
3-4 (>15%), n(%)	8 (16.0)	4 (9.5)	4 (50.0)	
5 (22%), n(%)	8 (16.0)	4 (9.5)	4 (50.0)	
BISAP_{7d}				
0-2 (<2%), n(%)	30 (65.2)	30(78.9)	2 (25.0)	
3-4 (>15%), n(%)	8 (17.4)	4(10.52)	2 (25.0)	
5 (22%), n(%)	8 (17.4)	4(10.52)	4 (50.0)	<0 .001*

*статистичка значајност

MEWS скоринг систем. MEWS скоринг систем је такође евидентиран на пријему болесника, нултог дана (MEWS₀), затим након 48 и 72 сата и 7 дана након пријема болесника (MEWS_{48,72,7d}) (Табела 17). Вредност скоринг система MEWS₀, MEWS₄₈, MEWS₇₂ и MEWS_{7d} ≥ 5 је била статистички значајно учесталија код болесника који нису преживели: hi-kvadrat = 24.667, p<0.001; hi-kvadrat = 25.402, p<0.001; hi-kvadrat = 9.280, p=0.002 и hi-kvadrat = 11.661, p<0.001.

С друге стране, вредности MEWS₄₈, MEWS₇₂ и MEWS_{7d} скоринг система величине 0-2 су биле статистички значајно учесталије код болесника који су преживели: hi-kvadrat = 20.423, p<0.001; hi-kvadrat = 11.465, p<0.001 и hi-kvadrat = 14.844, p<0.001 (Табела 17).

Табела 17. Вредност MEWS скоринг система у односу на исход лечења

	Коначан исход			p
	Укупно	Преживели	Умрли	
Укупан број n (%)	50 (100.0)	42 (84%)	8 (16%)	
MEWS₀				
0-2 (<7.9%), n(%)	30 (60.0)	30 (71.4)	0 (0)	
3-4 (12.7%), n(%)	12 (24.0)	11 (26.2)	2 (25.0)	
≥ 5 (30%), n(%)	8 (16.0)	2 (4.8)	6 (75.0)	<0.001*
MEWS₄₈				
0-2 (<7.9%), n(%)	36 (72.0)	36 (85.7)	0 (0)	<0.001*
3-4 (12.7%), n(%)	2 (4.0)	2 (4.8)	0 (0)	
≥ 5 (30%), n(%)	12 (24.0)	4 (9.5)	8 (100.0)	<0.001*
MEWS₇₂				
0-2 (<7.9%), n(%)	30 (60.0)	30 (71.4)	0 (0)	<0.001*
3-4 (12.7%), n(%)	10 (20.0)	8 (19.0)	2 (25.0)	
≥ 5 (30%), n(%)	10 (20.0)	4 (9.5)	6 (75.0)	<0.002*
MEWS_{7d}				
0-2 (<7.9%), n(%)	30 (65.2)	30 (78.9)	0 (0)	<0.001*
3-4 (12.7%), n(%)	10 (21.7)	6 (15.8)	4 (50.0)	
≥ 5 (30%), n(%)	6 (13.0)	2 (5.3)	4 (50.0)	<0.001*

*статистичка значајност

5.4. Значај нумеричко бодовних скоринг система за предвиђање тежине АП

Рансонов скоринг система. Учесталост различитих вредности Рансоновог скоринг система нултог дана се не разликују значајно у односу на форму АП (hi -kvadrat = 2.40, $p=0.301$) (Табела 18).

Највећи број болесника (70%) у групи са тешком формом АП је имао вредност Рансоновог скоринг система 3-4. Вредност Рансоновог₄₈ скоринг система >5 статистички је била значајно учесталија код болесника са тешком формом АП (Табела 18).

Табела 18. Вредности Рансоновог скоринг система у односу на форму АП

	Форма акутног панкреатитиса			p
	Блага	Умерено тешка	Тешка	
Укупан број n (%)	20 (40%)	20 (40%)	10(20%)	
Рансоново₀				
0-2 (1%), n(%)	10 (50.0)	12(60.0)	3 (30.0)	0.301
3-4 (15%), n(%)	10 (50.0)	8 (40.0)	7 (70.0)	
Рансоново₄₈				
0-2 (1%), n(%)	4(20.0)	7 (35.0)	2 (20.0)	
3-4 (15%), n(%)	9 (45.0)	6 (30.0)	1 (10.0)	
>5 (40%), n(%)	7(35.0)	7 (35.0)	7 (70.0)	

Панкреас скоринг систем. Панкреас₀ скоринг систем је имао вредност 0-2 код више од половине болесника са умерено тешком формом АП (55%), док је вредност 3-8 била заступљена код 80% болесника са тешком формом АП (Табела 19).

Панкреас₄₈ скоринг систем имао је вредност 0-2 код 65% болесника са умерено тешком формом АП и вредност 3-8 код 70% болесника са тешким АП (Табела 19).

Табела 19. Вредности Панкреас скоринг система у односу на форму АП

	Форма акуног панкреатитиса		
	Блага	Умерено тешка	Тешка
Укупан број n (%)	20 (40%)	20(40%)	10 (20%)
Панкреас₀			
0-2 (низак ризик), n(%)	8 (40.0)	11 (55.0)	2 (20.0)
3-8 (↑- ризик за тежак АП), n(%)	12 (60.0)	9 (45.0)	8 (80.0)
Панкреас₄₈			
0-2 (низак ризик), n(%)	7(35.0)	13 (65.0)	3 (30.0)
3-8 (↑-ризик за тежак АП), n(%)	13 (65.0)	7 (35.0)	7 (70.0)

↑-већи

APACHE II скоринг систем. APACHE II₀ скоринг систем је имао вредност 10-19 код 65% болесника са благом и код истог броја болесника са умерено тешком формом АП, док је ову вредност APACHE II₀ имало 60% болесника са тешким АП (Табела 20).

APACHE II₄₈ скоринг систем је имао вредност 0-9 значајно чешће код болесника са умерено тешком формом АП (p=0.003), док је вредност 20-29 биле значајно учесталија код болесника са тешком формом АП (p=0.008) (Табела 20).

Табела 20. Вредности APACHE II скоринг система у односу на форму АП

	Форма акутног панкреатитиса			p
	Блага	Умерено тешка	Тешка	
Укупан број n (%)	20 (40.0)	20 (40%)	10 (20%)	
APACHE II₀				
0-9 (0%), n(%)	3 (15.0)	5(25.0)	0 (0.0)	
10-19 (22%), n(%)	13(65.0)	13 (65.0)	6(50.0)	
20-29(58%), n(%)	4(20.0)	2 (10.0)	4 (40.0)	
APACHE II₄₈				
0-9 (0%), n(%)	1 (5.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	0.003*
10-19 (22%), n(%)	15 (75.0)	12 (60.0)	5 (50.0)	
20-29(58%), n(%)	4 (20.0)	1 (5.0)	5 (50.0)	0.008*

*статистичка значајност

BISAP скоринг систем. Највећи број болесника са благом формом АП (65%) имао је вредност BISAP₀ скоринг система 0-2.Међу болесницима са умерено тешким АП вредност BISAP₀ 0-2 је била заступљена код 60% болесника, док су болесници са тешком формом АП. имали подједнако често (у 40% случајева) вредности 0-2 и 3-4, а само код 20% болесника вредност BISAP₀ скоринг система је била 5 (Табела 21).

BISAP₄₈ скоринг систем је имао вредност 5 значајно чешће код болесника са тешком формом АП (hi-kvadrat = 7.031, p=0.008) (Табела 21). Слични резултати су добијени и за BISAP₇₂ и BISAP_{7д} скоринг систем који су такође имали вредност 5

значајно чешће код болесника са тешком формом АП (hi-kvadrat = 5.357, p=0.021 и hi-kvadrat = 8.186, p=0.004) (Табела 21)

Табела 21. Вредности BISAP скоринг система у односу на форму АП

	Форма акутног панкреатитиса			p
	Блага	Умерено тешка	Тешка	
Укупан број n (%)	20 (40.0)	20 (40.0)	10 (20.0)	
BISAP₀				
0-2 (<2%), n(%)	13 (65.0)	12 (60.0)	4 (40.0)	
3-4 (>15%), n(%)	6 (30.0)	7 (35.0)	4 (40.0)	
5 (22%), n(%)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (20.0)	
BISAP₄₈				
0-2 (<2%), n(%)	13 (65.0)	14 (70.0)	2 (20.0)	
3-4 (>15%), n(%)	5 (25.0)	3 (15.0)	3 (30.0)	
5 (22%), n(%)	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (50.0)	0.008*
BISAP₇₂				
0-2 (<2%), n(%)	14 (70.0)	17 (85.0)	3 (30.0)	
3-4 (>15%), n(%)	5 (25.0)	0 (0)	3 (30.0)	
5 (22%), n(%)	1 (5.0)	3 (15.0)	4 (40.0)	0.021*
BISAP_{7д}				
0-2 (<2%), n(%)	13 (72.2)	15 (83.3)	4 (40.0)	
3-4 (>15%), n(%)	5 (27.8)	1 (5.6)	2 (20.0)	
5 (22%), n(%)	0 (0)	2 (11.1)	4 (40.0)	0.004*

*статистичка значајност

MEWS скоринг система . MEWS₀ скоринг систем, вредности од 0-2 је имало 70% болесника са благим АП, 60%болесника са умерено тешким и 40% болесника са тешким АП. Вредност MEWS₀ већу од 5 је имало такође 40% болесника са тешким АП (Табела 22).

MEWS₄₈ скоринг систем је имао вредност ≥ 5 значајно чешће код болесника са тешким (hi-kvadrat = 8.882, p=0.003). Сличне вредности су добијене и за MEWS₇₂ (hi-kvadrat = 7.031, p=0.008) и за MEWS_{7д} (hi-kvadrat = 8.186, p=0.004) који су такође имали вредност ≥ 5 значајно чешће код болесника са тешким АП (Табела 22).

Табела 22. Вредности MEWS скоринг система у односу на форму АП

	Форма акутног панкреатитиса			p
	Блага	Умерено тешка	Тешка	
Укупан број n (%)	20 (40.0)	20 (40.0)	10 (20.0)	
MEWS ₀				
0-2 (<7.9%), n(%)	14 (70.0)	12 (60.0)	4 (40.0)	
3-4 (12.7%), n(%)	4 (20.0)	6 (30.0)	2 (20.0)	
≥ 5 (30%), n(%)	2 (10.0)	2 (10.0)	4 (40.0)	
MEWS ₄₈				
0-2 (<7.9%), n(%)	16 (80.0)	16 (80.0)	4 (40.0)	
3-4 (12.7%), n(%)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0)	
≥ 5 (30%), n(%)	3 (15.0)	3 (15.0)	6 (60.0)	0.003*
MEWS ₇₂				
0-2 (<7.9%), n(%)	12 (60.0)	15(75.0)	3 (30.0)	
3-4 (12.7%), n(%)	6 (30.0)	2 (10.0)	2 (20.0)	
≥ 5 (30%), n(%)	2 (10.0)	3 (15.0)	5 (50.0)	0.008*
MEWS _{7d}				
0-2 (<7.9%), n(%)	13 (72.2)	14 (77.8)	3 (30.0)	
3-4 (12.7%), n(%)	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (30.0)	
≥ 5(30%), n(%)	0 (0)	3 (11.1)	4 (40.0)	0.004*

*статистичка значајност

5.5. Значај нумеричко бодовних скоринг система за предвиђање компликација АП

Рансонов скоринг систем. Код болесника код којих није дошло до развоја компликација Рансонов₀ скоринг систем је значајно чешће имао вредност 0-2 ($p=0.004$). С друге стране, Рансонов₀ је имао вредност 3-4 значајно чешће код болесника код којих је дошло до развоја сепсе или септичног шока ($p=0.0015$).

Рансон₄₈ је имао вредност 3-4 значајно чешће код болесника код којих није дошло до развоја компликација ($p=0.016$), док је скор >5 био значајно чешћи код болесника код којих је дошло до компликација у смислу развоја сепсе и септичног шока ($p<0.001$)

(Табела 23).

Табела 23. Вредности Рансоновог скоринг система у односу на појаву компликација

	Без компликација	Плеурална ефузија	Сепса, септични шок	p
Укупан број n (%)	22 (44.0)	18 (36.0)	10 (20.0)	
Рансонов ₀				
0-2 (1%), n(%)	16 (72.7)	9 (50.0)	0 (0)	0.004*
3-4 (15%), n(%)	6 (27.3)	9 (50.0)	10 (100.0)	0.0015*
Рансонов ₄₈				
0-2 (1%), n(%)	6 (27.3)	7 (38.9)	0 (0)	
3-4 (15%), n(%)	11 (50.0)	5 (27.8)	0 (0)	0.016*
>5 (40%), n(%)	5 (22.7)	6 (33.3)	10 (100.0)	<0.001

*статистички значајно

Панкреас скоринг систем. Панкреас₀ скоринг систем се значајно разликује у односу на појаву компликација ($hi-kvadrat = 9.177, p=0.01$). Вредност Панкреас₀ скова је била 3-8 значајно чешће код болесника код којих је дошло до развоја сепсе и септичног шока ($p=0.008$) (Табела 24).

Слични резултати су добијени и код Панкреас₄₈ скоринг система: $hi-kvadrat = 10.698, p=0.005$, и вредност скова 3-8 је такође била значајно чешћа код болесника код којих је дошло до развоја сепсе и септичног шока ($p=0.008$) (Табела 24).

Табела 24. Вредности Панкреас скоринг система у односу на појаву компликација

	Компликације			p
	Без компликација	Плеурална ефузија	Сепса, Септични шок	
Укупан број n (%)	22 (44.0)	18 (36.0)	10 (20.0)	
Панкреас₀				
0-2 (низак ризик), n(%)	11 (50.0)	10 (55.6)	0 (0)	0.008*
3-8 (висок ризик), n(%)	11 (50.0)	8 (44.4)	10 (100.0)	
Панкреас₄₈				
0-2 (низак ризик), n(%)	13 (59.1)	10 (55.6)	0 (0)	0.008*
3-8 (висок ризик), n(%)	9 (40.9)	8 (44.4)	10 (100.0)	

* статистички значајно

APACHE II скоринг систем. APACHE II₀ скоринг систем је имао вредност 20-29 значајно чешће код болесника код којих је дошло до развоја сепсе и септичног шока ($p=0.003$) (Табела 25).

APACHE II₄₈ скоринг систем је имао вредност 20-29 значајно чешће код болесника код којих је дошло до развоја компликација у смислу настанка сепсе и септичног шока, а вредност 0-2 је била значајно чешћа код болесника који су као компликацију имали плеуралну ефузију ($p<0.001$) (Табела 25).

Табела 25. Вредности APACHE II скоринг система у односу на појаву компликација

	Компликације			p
	Без компликација	Плеурална ефузија	Сепса, Септични шок	
Укупан број n (%)	22 (44.0)	18 (36.0)	10 (20.0)	
APACHE II₀				
0-9 (0%), n(%)	2 (25.0)	6 (27.3)	17 (28.3)	0.003*
10-19 (22%), n(%)	2 (25.0)	6 (27.3)	17 (28.3)	
20-29 (58%), n(%)	2 (25.0)	6 (27.3)	17 (28.3)	
APACHE II₄₈				
0-9 (0%), n(%)	1 (4.5)	7 (38.9)	0 (0)	<0.001*
10-19 (22%), n(%)	19 (86.4)	9 (50.0)	4 (40.0)	
20-29 (58%), n(%)	2 (9.1)	2 (11.1)	6 (60.0)	<0.001*

*статистички значајно

BISAP скоринг систем. Вредност BISAP₀ скоринг система 5 је била значајно учесталија код болесника који су као компликацију развили сепсу и септични шок (p<0.001), док је вредност BISAP₀ скоринг система од 0-2 била значајно чешћа код болесника код којих није дошло до појаве компликација (p<0.001) (Табела 26).

Вредност BISAP₄₈, BISAP₇₂ и BISAP_{7д}, је била вредности 5 статистички значајно чешће код болесника који су као компликацију имали сепсу и/или септични шок (p<0.001, p<0.001, p<0.001) (Табела 26).

Табела 26. Вредности BISAP скоринг система у односу на појаву компликација

	Компликације			p
	Без компликација	Плеурална ефузија	Сепса, Септични шок	
Укупан број n (%)	20 (40.0)	20 (40.0)	10 (20.0)	
BISAP₀				
0-2 (<2%), n(%)	19 (86.4)	10 (55.6)	0 (0)	<0.001*
3-4 (>15%), n(%)	3 (13.6)	8 (44.4)	6 (60.0)	
5 (22%), n(%)	0 (0)	0 (0)	4 (40.)	<0.001*
BISAP₄₈				
0-2 (<2%), n(%)	17 (77.3)	12 (66.7)	0 (0)	
3-4 (>15%), n(%)	5 (22.7)	6 (33.3)	0 (0)	
5 (22%), n(%)	0 (0)	0 (0)	10 (100.0)	<0.001*
BISAP₇₂				
0-2 (<2%), n(%)	18(81.8)	16 (88.9)	0 (0)	
3-4 (>15%), n(%)	4 (18.2)	2 (11.1)	2 (20.0)	
5 (22%), n(%)	0 (0)	0 (0)	8 (80.0)	<0.001*
BISAP_{7д}				
0-2 (<2%), n(%)	15 (78.9)	17 (100.0)	0 (0)	
3-4 (>15%), n(%)	4 (21.1)	0 (0)	4 (40.0)	
5 (22%), n(%)	0 (0)	0 (0)	6 (60.0)	<0.001*

*статистичка значајност

MEWS скоринг систем. Вредности MEWS₀, MEWS₄₈, MEWS₇₂, MEWS_{7д} скоринг система је била ≥5 статистички значајно чешће код болесника који су као компликацију имали сепсу и/или септични шок (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001), док је вредност MEWS₀ и MEWS₄₈ скова била 0-2 значајно чешће код болесника који нису имали компликације (p<0.001, p<0.001) (Табела 27).

Табела 27. Вредности MEWS скоринг система у односу на појаву компликација

	Компликације			p
	Без компликација	Плеурална ефузија	Сепса, Септични шок	
Укупан број n (%)	20 (40.0)	20 (40.0)	10 (20.0)	
MEWS ₀				
0-2 (<7.9%), n(%)	19 (86.4)	11 (61.1)	0 (0)	<0.001*
3-4 (12.7%), n(%)	3 (13.6)	5 (27.8)	4 (40.0)	
≥5 (30%), n(%)	0 (0)	2 (11.1)	6 (60.0)	<0.001*
MEWS ₄₈				
0-2 (<7.9%), n(%)	22 (100.0)	14 (77.8)	0 (0)	<0.001*
3-4 (12.7%), n(%)	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)	
≥5 (30%), n(%)	0 (0)	2 (11.1)	100 (100.0)	<0.001*
MEWS ₇₂				
0-2 (<7.9%), n(%)	14(70.0)	12 (75)	0 (0)	
3-4 (12.7%), n(%)	6 (30.0)	2 (12.5)	2 (20.0)	
≥5 (30%), n(%)	0 (0)	2 (12.5)	8 (80.0)	p<0.001*
MEWS _{7д}				
0-2 (<7.9%), n(%)	17 (89.5)	13 (76.5)	0 (0)	
3-4 (12.7%), n(%)	2 (10.5)	4 (23.5)	4 (40.0)	
≥ 5 (30%), n(%)	0 (0)	0 (0)	5 (60.0)	p<0.001*

*статистички значајно

5.6. Значај дужине лечења у ЈИЛ и дужине трајања МВ за предвиђање тежине, исхода лечења и појаву компликација код болесника са АП

Дужина трајања механичке вентилације и дужина лечења у ЈИЛ у односу на коначан исход лечења. Између болесника са различитим коначним исходом лечења постоји статистички значајна разлика у медијани дужине трајања МВ ($p<0.001$). Медијана дужине трајања механичке вентилације је статистички значајно већа код болесника са смртним исходом ($U=45.0$, $p<0.001$) (Табела 28)

Између болесника са различитим коначним исходом лечења постоји статистички значајна разлика у медијани дужине лечења у ЈИЛ ($p<0.001$). Медијана дужина лечења болесника у ЈИЛ била је статистички значајно већа код болесника са смртним исходом ($U=80.0$, $p=0.018$) (Табела 28).

Табела 28. Дужина трајања МВ и дужина лечења у ЈИЛ у односу на коначан исход лечења

Параметар	Исход лечења	n	AS±SD	Med	Min	Max
Дужина трајања МВ	Умрли	8	7.25±8.19	4.5	0	20.0
	Преживели	42	0.12±0.45	0	0	2.0
Дужина лечења у ЈИЛ	Умрли	8	2.13±1.25	3	0	3.0
	Преживели	42	3.17±4.58	1.5	0	20.0

n- број, AS- аритметичка средина, SD- стандардна девијација, Med- Медијана

Дужина трајања механичке вентилације (МВ) и дужина лечења у ЈИЛ у односу на форму АП. Између болесника са различитим формама АП постоји статистички значајна разлика медијана дужине трајања МВ (hi -квадрат=9.145, $p= 0.01$). Разлика медијана дужине трајања МВ је статистички значајна између болесника са *благом и тешком* формом АП ($p= 0.016$) као и између болесника са *умерено тешком и тешком* формом АП ($p=0.11$), али није статистички значајна између болесника са *благом и умерено тешком* формом АП ($p = 1.00$).

Међутим, између болесника са различитим формама АП не постоји статистички значајна разлика медијана дужине лечења у ЈИЛ (hi -kvadrat=4.137, $p= 0.126$) (Табела 29).

Табела 29. Дужина трајања МВ и дужина лечења у ЈИЛ у односу на форму АП

Параметар	Форма панкреатитиса	n	AS±SD	Med	Min	Max
Дужина трајања МВ	Блага	2	1.1±4.5	0	0	20.0
	Умерено тешка	3	0.3±0.8	0	0	3.0
	Тешка	5	3.7±6.2	1.0	0	20.0
Дужина лечења у ЈИЛ	Блага	12	2.3±4.5	1.0	0	20.0
	Умерено тешка	17	2.6±1.9	3.0	0	7.0
	Тешка	6	5.3±6.3	4.0	0	20.0

n-број, AS- аритметичка средина, SD- стандардна девијација, Med- Медијана

Од укупног броја испитиваних болесника њих 10 је захтевало механичку вентилаторну потпору. У групи са благом формом АП било је 2, са умерено тешком 3 и тешком формом 5 болесника. У ЈИЛ је хоспитализовано 36 болесника од којих је 12 развило благу, 17 умерено тешку а 6 болесника тешку форму АП.

Дужина трајања механичке вентилације (МВ) и дужина лечења у ЈИЛ у односу на појаву компликација. Између болесника са различитим компликацијама постоји статистички значајна разлика медијана дужине трајања МВ (hi -kvadrat=33.249, $p<0.001$). Разлика медијана дужине трајања МВ је статистички значајна између болесника код којих није дошло до настанка компликација и оних који су као компликацију имали сепсу и/или септични шок ($p< 0.001$) као и између болесника који су имали плеуралну ефузију и оних са сепсом и/или септичним шоком ($p< 0.001$).

Међутим, разлика медијана дужине трајања МВ није статистички значајна између болесника који су као компликацију имали плеуралну ефузију и болесника код којих није било компликација ($p= 0.366$) (Табела 30).

Табела 30. Дужина трајања механичке вентилације (МВ) и дужина лечења у ЈИЛ у односу на појаву компликација

Параметар	Врсте компликације	n	AS±SD	Med	Min	Max
Дужина трајања МВ	Без компликација	22	0.1±0.2	0	0	1.0
	Плеурална ефузија	18	0.0±0.0	0	0	0
	Сепса, Септични шок	10	6.2±7.6	3.0	0	20.0
Дужина лечења у ЈИЛ	Без компликација	22	0.7±1.0	0.5	0	4.0
	Плеурална ефузија	18	2.6±1.2	3.0	0	4.0
	Сепса, Септични шок	10	9.4±5.8	7.0	5	20.0

n- број, AS- аритметичка средина, SD- стандардна девијација, Med- Медијана

Између болесника који су имали различите компликације постоји статистички значајна разлика медијана дужине лечења у ЈИЛ ($hi-kvadrat=31.589$, $p < 0.001$). Разлика медијана дужине лечења у ЈИЛ је статистички значајна између свих категорија компликација: између болесника без компликација и болесника који су као компликацију имали плеуралну ефузију ($p=0.001$), болесника без компликација и болесника који су као компликацију имали сепсу и/или септични шок ($p < 0.001$) као и између болесника са плеуралном ефузијом и оних са сепсом и /или септичним шоком ($p < 0.001$).

5.7. Корелација између форми АП, дужине трајања МВ и дужине лечења у ЈИЛ

Статистички значајна позитивна повезаност постоји између форме АП и дужине трајања МВ ($r=0.318$, $p=0.024$) као и између форме АП и дужине лечења у ЈИЛ ($r=0.285$, $p=0.044$) (Табела 31).

Табела 31 .Корелација између форми АП, дужине трајања МВ и дужине лечења у ЈИЛ

Параметри	Корелација	Форма панкреатитиса
Дужина трајања МВ	r	0.318
	p	0.024*
	n	50
Дужина лечења у ЈИЛ	r	0.285
	p	0.044*
	n	50

Сpearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*).

5.8. Значај индекса телесне масе (ВМІ) и старосне доби болесника за предвиђање тежине АП

Индекс телесне масе болесника (ВМІ) у односу на форму АП. Израчунавањем коефицијента корелације између ВМІ болесника и форми АП смо добили да не постоји статистички значајна повезаност ($r=0.138$, $p=0.338$), али је вредност коефицијента r позитивна, што значи да су болесници са већим ВМІ имали теже форме акутног панкреатитиса (Табела 32).

Табела 32. Индекс телесне масе болесника (ВМІ) у односу на форму АП

ВМІ	Форма панкреатитиса			Укупно
	Блага	Умерено тешка	Тешка	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Нормална ТТ	6 (30.0)	9 (45.0)	2 (20.0)	17 (34.0)
Прекомерна ТТ	12 (60.0)	8 (40.0)	4 (40.0)	24 (48.0)
Гојазност	2 (10.0)	3 (15.0)	3 (30.0)	8 (16.0)
Патолошка гојазност	0 (25.0)	0 (0)	1 (10.0)	1 (2.0)
Укупно	20 (100.0)	20 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)

нормална ТТ (18.5-24.9), прекомерна ТТ (25-29.9), гојазност (>30), патолошка гојазност (>40)

Старосна доб болесника у односу на форму АП. Умерено тешка форма АП је статистички значајно учесталија у групи болесника најмлађе старосне доби (36 до 45 година) ($\chi^2 = 5.335$, $p=0.021$), док је блага форма АП статистички значајно учесталија у групи болесника старосне доби од 56 до 65 година ($\chi^2=4.861$, $p=0.027$). Између старосне доби болесника и тежине АП не постоји статистички значајна повезаност ($r= -0.059$, $p=0.682$), међутим добијено r - има негативну вредност што би значило да млађи болесници имају тежу форму АП а старији лакшу (Табела 33).

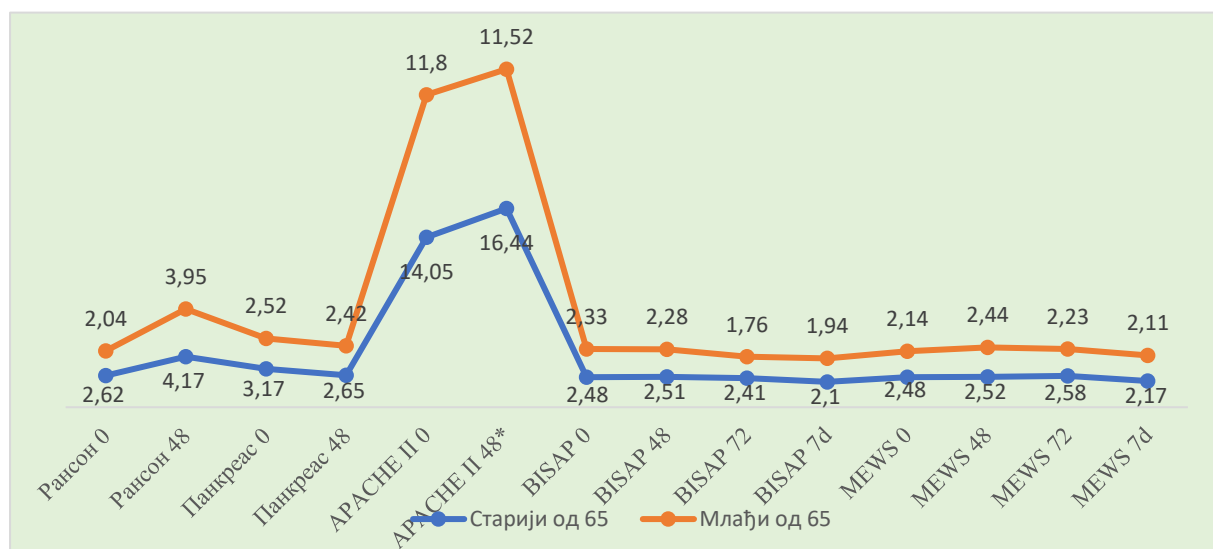
Табела 33. Старосна доб болесника у односу на форму АП

Старосна група	Форма панкреатитиса			Укупно	p	r
	Блага	Умерено тешка	Тешка			
	n (%)	n (%)	n (%)			
36-45	1 (5.0)	5 (25.0)	0 (0)	6 (12.0)	0.021*	
46-55	1 (5.0)	4 (20.0)	2 (20.0)	7 (14.0)		
56-65	6 (30.0)	2 (10.0)	0 (0)	8 (16.0)	0.027*	
66-75	7 (35.0)	8 (40.0)	6 (60.0)	21 (42.0)		
>76	5 (25.0)	1 (25.0)	2 (20.0)	8 (16.0)		
Укупно	20 (100.0)	20 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)		

*статистичка значајност, r-којефицијент корелације

Средње вредности свих нумеричко бодовних система су показале већу вредност код болесника старијих од 65 година у односу на средњу вредност код болесника млађих од 65 година, али је статистичка значајност нађена само код средње вредности АРАСНЕ II₄₈ скоринг система (16.44 ± 5.03 *vs* 11.52 ± 6.16), $p=0.005$ (Слика 5).

Слика 5. Средње вредности нумеричко бодовних система у односу на болеснике животне доби изнад и испод 65 год.



*статистичка значајност

5.9. AREA UNDER CURVE (AUROC) кривуља дискриминације и Hosmer-Lemeshow тест калибрације за предвиђање исхода лечења болесника са АП

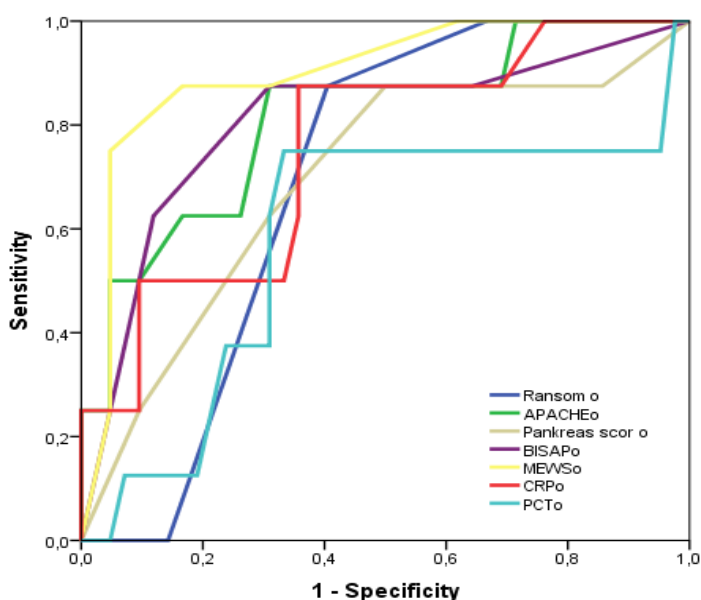
5.9.1. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП

Најбољи степен дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП показали су MEWS₀ AUROC (0.899), APACHE II₀ AUROC (0.813) и BISAP₀ скоринг систем AUROC (0.807). Када су питању биомаркери запаљења, CRP₀ је показао релативно добар степен дискриминације AUROC (0.753), посебно у поређењу са PCT₀ AUROC (0.580) (Табела 34, Графикон 6).

Табела 34. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП на дан пријема болесника

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
Рансонов ₀	0.693	0.547-0.816	≤2.0	59.5	87.5
APACHE ₀	0.813	0.677-0.909	≤15.0	69.0	87.5
Панкреас ₀	0.695	0.549-0.817	≤2.0	50.0	87.5
BISAP ₀	0.807	0.670-0.905	≤2.0	69.0	87.5
MEWS ₀	0.899	0.747-0.950	≤3.0	88.1	87.5
CRP ₀	0.753	0.611-0.864	≤46.3	64.3	87.5
PCT ₀	0.580	0.432-0.718	≤0.3	66.7	75.0

Графикон 6. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП на дан пријема болесника



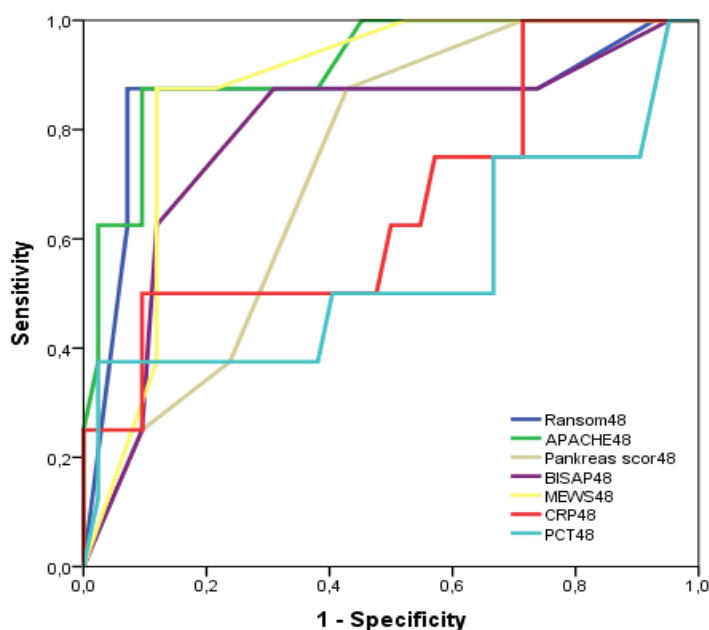
Након 48 сати од пријема болесника, сви скоринг системи су показали висок степен дискриминације између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели. Најпоузданији скоринг системи за предвиђање исхода лечења болесника са АП су били АРАСНЕ II₄₈ AUROC (0.917) и Рансонов₄₈ скоринг систем AUROC (0.856). АРАСНЕ II₄₈ (cut-off ≤ 15) је показао високу сензитивност од 90.5% и специфичност од 87.5% Рансонов₄₈ (cut-off вредности ≤ 5.0) је такође показао високу високу сензитивност од 93% и специфичност 87.5 (Табела 35, Графикон 7).

Оба биомаркера запаљења су показала низак степен дискриминације: CRP₄₈ (AUROC 0.667) и PCT₄₈ (AUROC 0.545). PCT₄₈ има најнижу дијагностичку тачност (55%) али за cut-off вредности ≤ 2.1 има највећу сензитивност 97.6% али најмању специфичност (37.5%) (Табела 35, Графикон 7).

Табела 35. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП 48 сати након пријема болесника

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
Рансонов ₄₈	0.856	0.727-0.939	≤ 5.0	92.9	87.5
АРАСНЕ ₄₈	0.917	0.803-0.976	≤ 17.0	90.5	87.5
Панкреас ₄₈	0.729	0.585-0.845	≤ 2.0	57.1	87.5
BISAP ₄₈	0.789	0.650-0.891	≤ 2.0	69.0	87.5
MEWS ₄₈	0.872	0.747-0.950	≤ 3.0	88.1	87.5
CRP ₄₈	0.667	0.519-0.794	≤ 183.2	90.5	50.0
PCT ₄₈	0.545	0.398-0.686	≤ 2.1	97.6	37.5

Графикон 7. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП 48 сати након пријема болесника



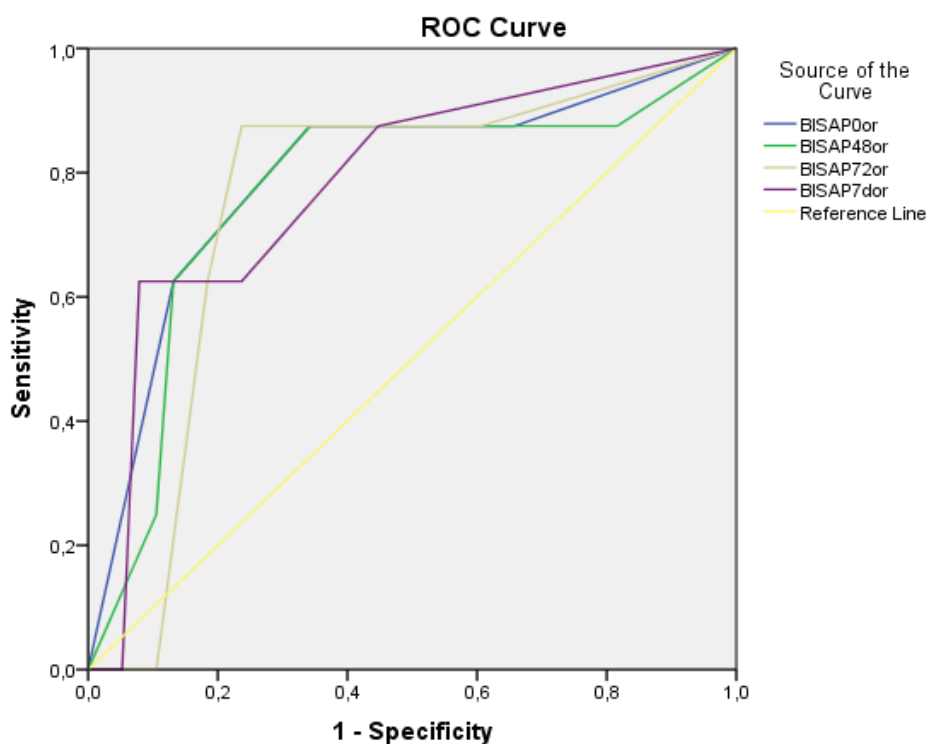
Значај BISAP и MEWS скоринг система, као и значај биомаркера запаљења (CRP и PCT) за предвиђање исхода лечења болесника са АП проучени су по данима, обзиром да су праћени у 4 временске тачке: на пријему болесника (нултог дана) затим 48, 72 сата и 7 дана након пријема болесника.

Код BISAP скоринг система најбољу дискриминацију је показао BISAP₀, AUROC (0.807). BISAP₀ скоринг систем (cut-off вредности ≤ 2) имао је сензитивност 69% и специфичност 87.5%. Исту специфичност од 87.5% показали су и BISAP₄₈ и BISAP₇₂ док је BISAP_{7.d} имао најмању специфичност (62.5%) али највећу сензитивност (92.1%) (Табела 36, Графикон 8).

Табела 36. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање болесника са смртним исходом, за BISAP скоринг систем, по данима

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
BISAP ₀	0.807	0.670-0.905	≤ 2.0	69.0	87.5
BISAP ₄₈	0.789	0.650-0.891	≤ 2.0	69.0	87.5
BISAP ₇₂	0.780	0.640-0.885	≤ 2.0	78.6	87.5
BISAP _{7.d}	0.783	0.637-0.891	≤ 3.0	92.1	62.5

Графикон 8. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП за BISAP скоринг систем по данима



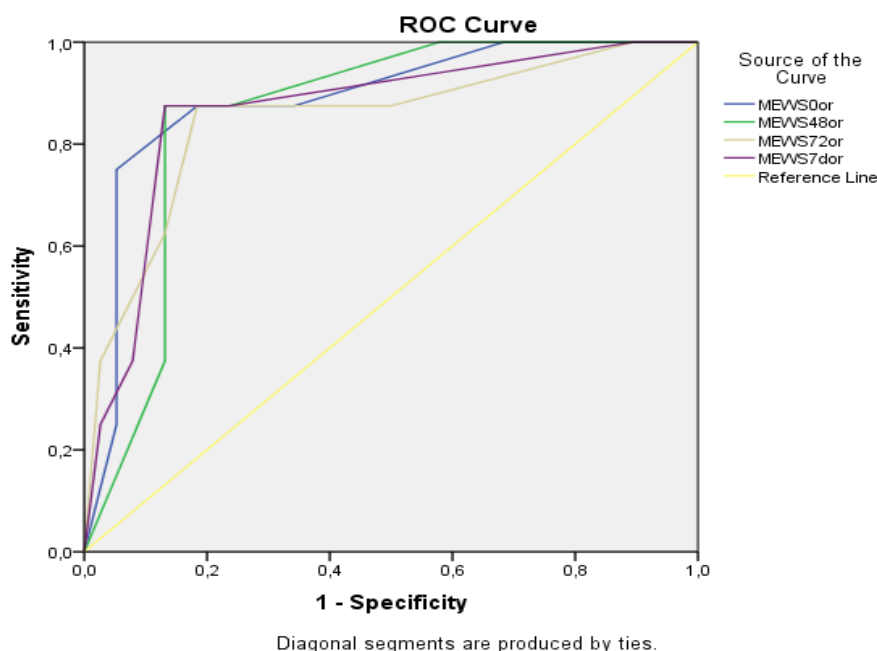
Diagonal segments are produced by ties.

Висок степен дискриминације између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели је утврђен и код MEWS скоринг система. Најбољу дискриминацију је имао MEWS₀ AUROC (0.899). Најпоузданији скоринг систем за предвиђање исхода лечења болесника са АП имао је MEWS₄₈ скор (cut-off вредности ≤ 3) са сензитивношћу 88.1%, специфичношћу 87.5% и дијагностичком тачношћу 87%. Исту специфичност од 87.5% су показали и MEWS₀, MEWS₄₈ и MEWS_{7.д} а сензитивност од 83.3% имали су MEWS₀ и MEWS₇₂, док је MEWS_{7.д} имао сензитивност од 86,8% (Табела 37, Графикон 9).

Табела 37. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП за MEWS скоринг систем по данима

	AUROC	95% CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
MEWS ₀	0.899	0.780-0.966	≤ 3.0	83.3	87.5
MEWS ₄₈	0.872	0.747-0.950	≤ 3.0	88.1	87.5
MEWS ₇₂	0.854	0.726-0.938	≤ 3.0	83.3	87.5
MEWS _{7.д}	0.867	0.734-0.949	≤ 3.0	86.8	87.5

Графикон 9. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП за MEWS скоринг систем по данима



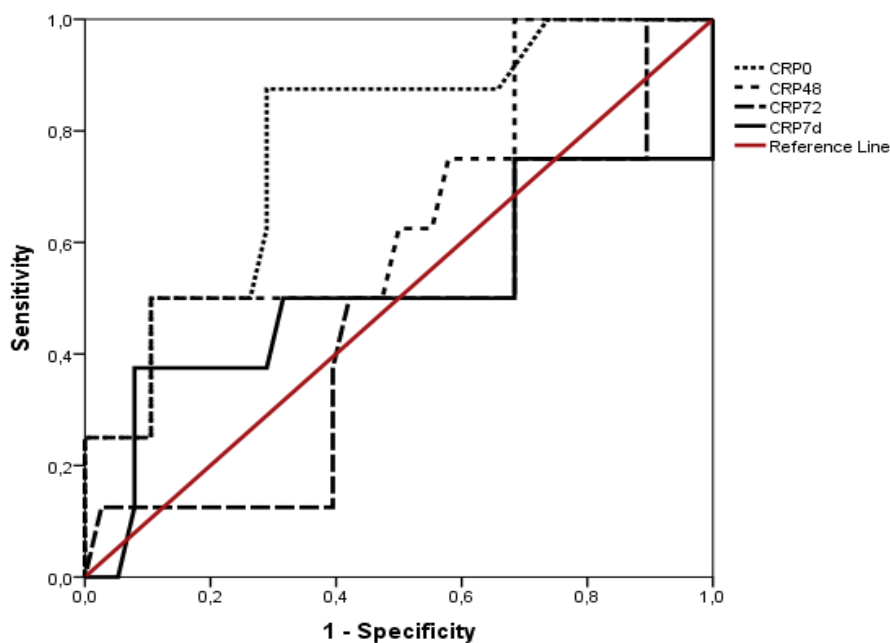
Најбољу дискриминацију између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели су имале вредности CRP₀ AUROC (0.753) као и PCT_{7д} AUROC (0.709).

Cut-off за CRP₀ ≤ 46.3 је показао нешто нижу сензитивност (64.3%) а бољу специфичност (87.5%). Cut-off за PCT₀ ≤ 0.3 је имао сензитивност од 66,7% а специфичност од 75%, али је дијагностичка тачност PCT₀ у предвиђању исхода лечења болесника са АП била свега 58% (Табела 38, Графикон 10, 11).

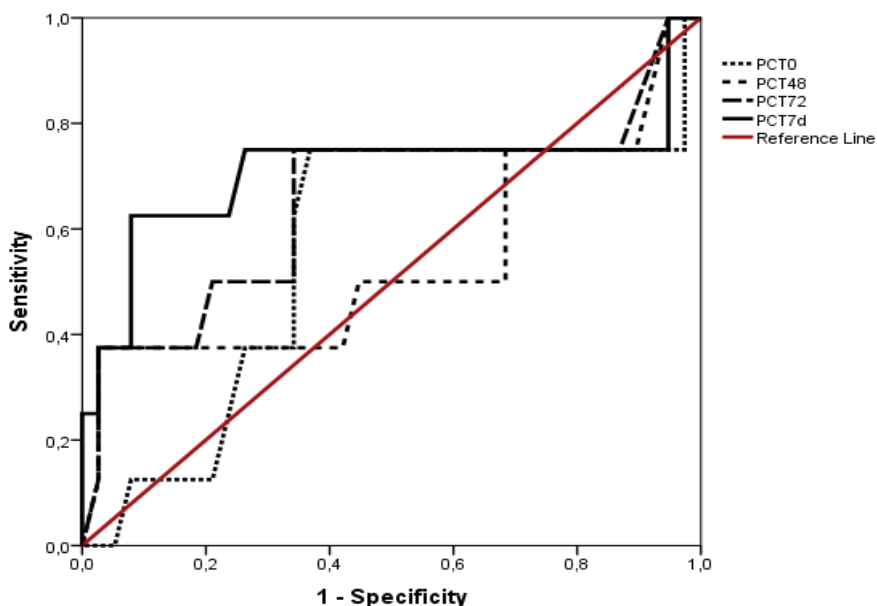
Табела 38. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП за CRP и PCT по данима

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
CRP ₀	0.753	0.611-0.864	≤46.3	64.3	87.5
CRP ₄₈	0.667	0.519-0.794	≤183.2	90.5	50.0
CRP ₇₂	0.506	0.361-0.650	≤202.0	64.3	12.5
CRP _{7д}	0.513	0.361-0.663	≤281.0	92.1	37.5
PCT ₀	0.580	0.432-0.718	≤0.3	66.7	75.0
PCT ₄₈	0.545	0.398-0.686	≤2.12	97.6	37.5
PCT ₇₂	0.673	0.525-0.799	≤0.5	69.1	75.0
PCT _{7д}	0.709	0.556-0.833	≤2.0	92.1	62.5

Графикон 10. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП за CRP, по данима



Графикон 11. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника са АП за PCT, по данима



5.9.2. Hosmer-Lemeshow тест калибрације нумеричко бодовних система за предвиђања исхода лечења болесника са АП

Резултати израчунавања нумеричко бодовних система у погледу предвиђања исхода лечења болесника са АП су тестирани и калибрацијом. Калибрација процењује степен кореспонденције између процењене вероватноће смртних исхода и актуелног стања коришћењем Hosmer-Lemeshow статистичког теста. Веће вредности „ p “ указују на бољу калибрацију тј. боље слагање између опресвираних и очекиваних резултата. Мање вредности χ^2 указују на мањи несклад између очекиваних и опсервираних резултата.

Табела 39. Тест калибрације нумеричко-бодовних система у погледу предвиђања исхода лечења болесника са АП

	Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test (χ^2)	p
BISAP₀	2.38	0.497
BISAP ₄₈	6.72	0.082
BISAP ₇₂	11.26	0.024
BISAP _{7d}	3.25	0.197
MEWS ₀	6.86	0.231
MEWS ₄₈	8.86	0.031
MEWS₇₂	3.92	0.561
MEWS _{7d}	4.22	0.239
Рансон ₀	7.71	0.021
Рансонов₄₈	18.55	0.002
APACHE II ₀	9.15	0.242
APACHE II ₄₈	5.27	0.728
Панкреас₀	2.95	0.400
Панкреас ₄₈	3.95	0.267

У нашем истраживању скоринг системи који су показали добру калибрацију су: BISAP₀ (2.38) са p=0.497, MEWS₇₂ (3.92) са p=0.561 и Панкреас₀ скоринг систем (2.95) са p=0.400. Најмање слагање између опсервираних и очекиваних резултата показао је Рансонов₄₈ (18.55) са p=0.002. BISAP₀ скоринг систем је имао најмањи статистички значајан несклад између очекиваних и опсервираних смртних исхода (Табела 39).

5.10. AREA UNDER CURVE (AUROC) кривуља дискриминације и Hosmer-Lemeshow тест калибрације за предвиђање тежине АП

5.10.1. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП

Могућност нумеричко бодовних система и измерених биохемијских параметара (CRP₀ и PCT₀) да предвиде тежину АП израчунавана је површином испод ROC кривуље (AUROC).

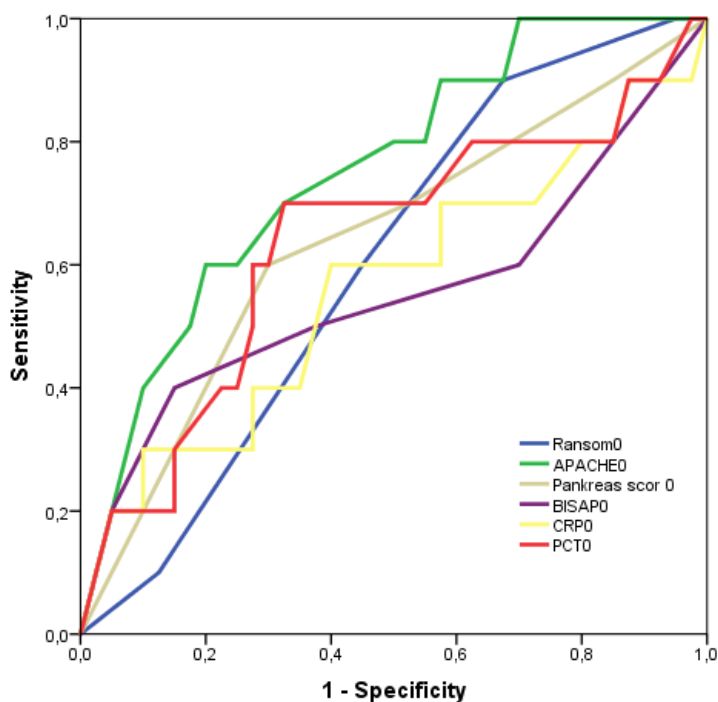
Вредности нумеричко бодовних система измерених на пријему болесника, нултог дана, показују мањи степен дискриминације између болесника са различитим формама АП. Најпоузданији скоринг систем за предвиђање тешке форме АП је био APACHE II₀ скоринг систем AUROC (0.753). Његова сензитивност је била 60% а специфичност 80% (cut-off вредност >17) за предвиђање тешке форме АП (Табела 40, Графикон 12).

Табела 40. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП на дан пријема болесника

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
Рансонов ₄₈	0.589	0.441-0.726	>5.0	40.0	85.0
APACHEII ₄₈	0.768	0.627-0.875	>12.0	100.0	47.5
Панкреас ₄₈	0.575	0.427-0.714	>4.0	30.0	92.5
BISAP ₄₈	0.670	0.523-0.796	>2.0	70.0	67.5
MEWS ₄₈	0.598	0.449-0.734	>3.0	50.0	82.5
CRP ₄₈	0.551	0.404-0.692	>31.3	100.0	20.0
PCT ₄₈	0.635	0.487-0.767	>0.35	80.0	50.0

Када су у питању биохемијски маркери запаљења, нешто бољи степен дискриминације су имале вредности PCT₀ AUROC (0.636) у односу на вредности CRP₀ AUROC (0.564). Најмање поуздан скоринг систем за препознавање болесника који ће развити тешку форму АП био је BISAP₀ скоринг систем (Табела 40, Графикон 12).

Графикон 12. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП на пријема болесника



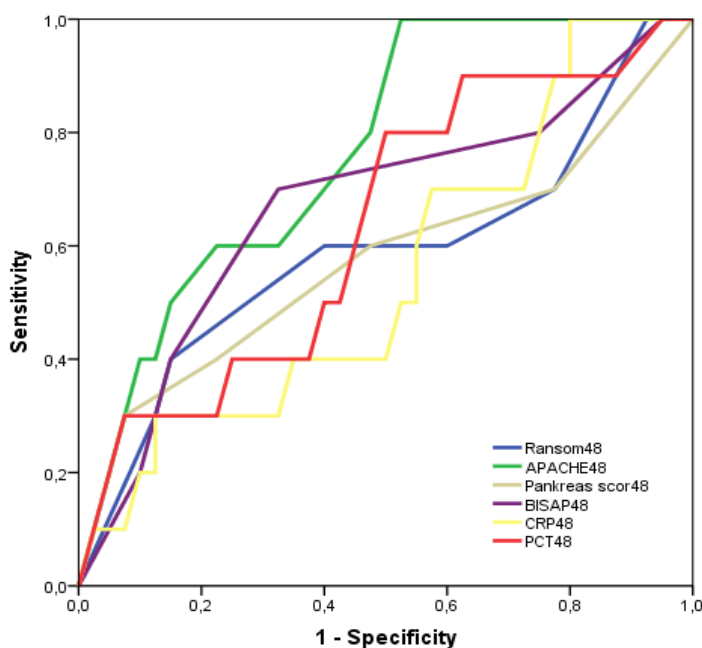
Табела 41. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП, 48h након пријема болесника

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
Рансонов ₀	0.600	0.452-0.736	>1.0	90.0	32.5
АРАСНЕ II ₀	0.753	0.610-0.864	>17.0	60.0	80.0
Панкреас ₀	0.639	0.491-0.770	>3.0	60.0	70.0
BISAP ₀	0.555	0.408-0.696	>3.0	40.0	85.0
MEWS ₀	0.570	0.422-0.709	>4.0	40.0	90.0
CRP ₀	0.564	0.416-0.703	>173.7	30.0	90.0
PCT ₀	0.636	0.488-0.768	>0.3	70.0	67.5

Вредности скоринг система након 48 сати су незнатно промењене у односу на нулти дан. Највиши степен дискриминације је такође утврђен код АРАСНЕ II₄₈ скоринг система, AUROC (0.768). Његова сензитивност је била 100% а специфичност 47,5% (cut-off вредност >12) за предвиђање тешке форме АП. Најбољу специфичност за предвиђање тешке форме АП је имао Панкреас₄₈ и она је износила 92,5% (Табела 41, Графикон 13).

Када су у питању биохемијски маркери запаљења, нешто бољи степен дискриминације су, као и нултог дана, имале вредности PCT₀ AUROC (0.635) у односу на вредности CRP₀ AUROC (0.551) (Табела 41, Графикон 13).

Графикон 13. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП 48 сати након пријема болесника

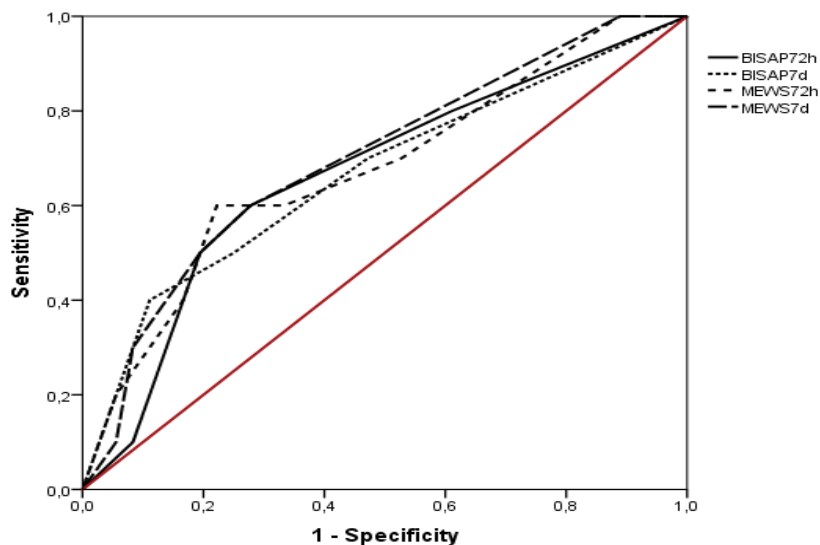


Вредности BISAP и MEWS скоринг система након 72 сата и након 7 дана од пријема имају приближно исте вредности AUROC BISAP₇₂ (0.700), BISAP_{7д} (0.667), MEWS₇₂ (0.683) и MEWS_{7д} (0.699) и сматрају се прихватљивим степеном дискриминације између болесника са тешким АП у односу на болеснике са осталим формама АП (благи и умерено тежак АП) (Табела 42, Графикон 14).

Табела 42. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП 72 сата и 7 дана након пријема болесника

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност (%)
BISAP ₇₂	0.700	0.554-0.821	>2.0	60.0	75.0
BISAP _{7д}	0.667	0.512-0.799	>3.0	40.0	88.9
MEWS ₇₂	0.683	0.536-0.807	>3.0	60.0	80.0
MEWS _{7д}	0.699	0.546-0.825	>1.0	60.0	72.2

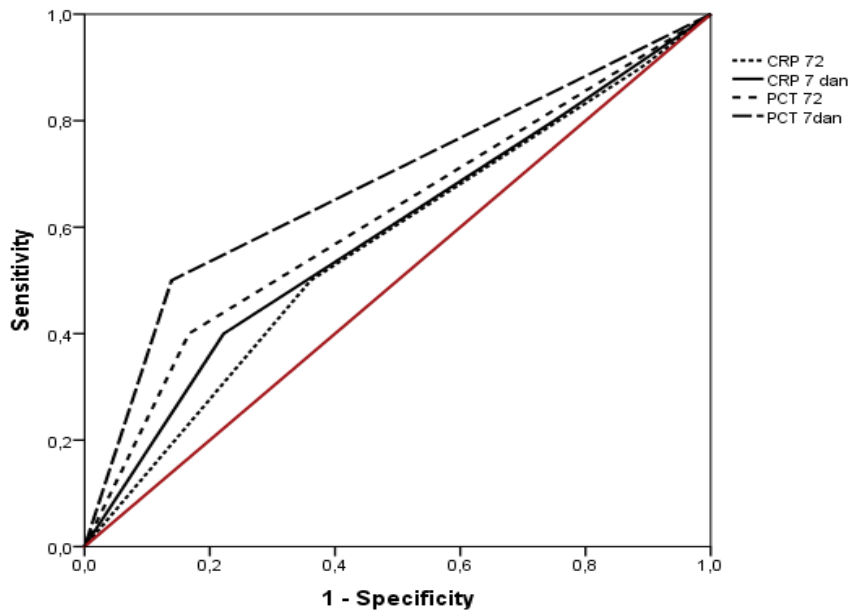
Графикон 14. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП 72 сата и 7 дана након пријема болесника



Вредности CRP и PCT одређене 72сата и 7. дана након пријема показују мањи степен дискриминације између болесника са тешком формом и осталим формама АП. За предикцију тешке форме АП, показале су се поузданијим вредности PCT, AUROC PCT₇₂ (0.685) и PCT_{7д} (0.686). Степен дискриминације има мање вредности код CRP₇₂ AUROC (0.554) док је нешто већих вредност код CRP_{7д} AUROC (0.587) (Табела 43, Графикон 15).

Табела 43. Area under curve (AUROC) кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП 72 сата и 7 дана након пријема болесника

	AUROC	95%CI	Cut-off	Сензитивност(%)	Специфичност(%)
CRP ₇₂	0.554	0.406-0.694	>40.0	100.0	20.0
CRP _{7.д}	0.587	0.433-0.731	>129.3	60.0	66.7
PCT ₇₂	0.685	0.538-0.809	>0.41	80.0	55.0
PCT _{7.д}	0.686	0.532-0.815	>0.45	70.0	63.9



Графикон 15. AUROC кривуља дискриминације за предвиђање тежине АП 72 сата и 7 дана након пријема болесника

5.10.2. Hosmer-Lemeshow тест калибрације нумеричко бодовних система за предвиђање тежине АП

Hosmer-Lemeshow статистички тест смо користили и за тестирање нумеричко бодовних система за процену кореспонденције између очекиваних и опсервираних тешких форми акутног панкреатитиса (Табела 44).

Табела 44. Тест калибрације нумеричко бодовних система у погледу предвиђања развоја тешке форме АП

	Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test (χ^2)	<i>p</i>
BISAP ₀	4.08	0.253
BISAP ₄₈	3.64	0.457
BISAP ₇₂	1.96	0.742
BISAP_{7д}	0.59	0.746
MEWS₀	12.72	0.026
MEWS ₄₈	4.15	0.387
MEWS ₇₂	3.56	0.614
MEWS_{7д}	0.50	0.920
Рансонов ₀	1.61	0.658
Рансонов ₄₈	6.31	0.277
АРАСНЕ II ₀	1.87	0.966
АРАСНЕ II ₄₈	8.52	0.385
Панкреас ₀	1.03	0.793
Панкреас ₄₈	3.75	0.290

Скоринг системи који су показали добру калибрацију када је у питању предвиђање развоја тешке форме АП су: MEWS_{7д} (0.50) са $p=0.920$ и BISAP_{7д} (0.59) са $p=0.749$. Најлошију калибрацију је имао MEWS₀ (12.72) са $p=0.026$. MEWS_{7д} скор је имао најмањи статистички значајан несклад између очекиваних и опсервираних тешких форми АП (Табела 44).

5.11. Корелација вредности нумеричко бодовних скоринг система по данима

Између свих скоринг система израчунатих нултог дана постоји статистички значајна позитивна корелација. Најјача повезаност је између вредности APACHE II₀ и Панкреас₀ ($r=0.859$, $p<0.001$). Јачина повезаности између осталих скоринг система је осредња и износи: Рансонов₀ и BISAP₀ ($r=0.491$, $p<0.001$); Рансонов₀ и APACHE II₀ ($r=0.496$, $p<0.001$); Рансонов₀ и Панкреас₀ ($r=0.500$, $p<0.001$); Рансонов₀ и MEWS₀ ($r=0.423$, $p<0.002$); BISAP₀ и APACHE II₀ ($r=0.319$, $p<0.024$); BISAP₀ и Панкреас₀ ($r=0.410$, $p=0.003$); BISAP₀ и MEWS₀ ($r=0.617$, $p<0.001$); APACHE II₀ и MEWS₀ ($r=0.384$, $p<0.006$); Панкреас₀ и MEWS₀ ($r=0.452$, $p=0.001$) (Табела 45).

Табела 45. Корелације вредности скоринг система на дан пријема болесника

		Рансонов ₀	BISAP ₀	APACHE II ₀	Панкреас ₀	MEWS ₀
Рансонов ₀	r	1	0.491	0.496	0.500	0.423
	p		<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.002*
BISAP ₀	r		1	0.319	0.410	0.617
	p			0.024*	0.003*	<0.001*
APACHE II ₀	r			1	0.859	0.384
	p				<0.001*	0.006*
Панкреас ₀	r				1	0.452
	p					0.001*

Сpearmanов коефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*)

Јака позитивна повезаност је између вредности Рансонов₄₈ и BISAP₄₈ ($r=0.701$, $p<0.001$); Рансонов₄₈ скор и Панкреас₄₈ ($r=0.705$, $p<0.001$); BISAP₄₈ и MEWS₄₈ ($r=0.730$, $p<0.001$). Јачина повезаности између осталих скоринг система је осредња и износи: Рансонов₄₈ и APACHE II₄₈ ($r=0.569$, $p<0.001$), Рансонов₄₈ и MEWS₄₈ ($r=0.542$, $p<0.001$); BISAP₄₈ и APACHE II₄₈ ($r=0.444$, $p<0.001$); BISAP₄₈ и Панкреас₄₈ ($r=0.705$, $p<0.001$); APACHE II₄₈ и Панкреас₄₈ ($r=0.458$, $p=0.001$); APACHE II₄₈ и MEWS₄₈ ($r=0.364$, $p<0.009$); Панкреас₄₈ и MEWS₄₈ ($r=0.500$, $p<0.001$) (Табела 46).

Табела 46. Корелација вредности скоринг система 48 сати након пријема болесника

		Рансонов ₄₈	BISAP ₄₈	APACHEII ₄₈	Панкреас ₄₈	MEWS ₄₈
Рансонов ₄₈	r	1	0.701	0.569	0.705	0.542
	p		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*
BISAP ₄₈	r		1	0.444	0.595	0.730
	p			0.001*	<0.001*	<0.001*
APACHE II ₄₈	r			1	0.458	0.364
	p				0.001*	0.009*
Панкреас ₄₈	r				1	0.500
	p					<0.001*

Сpearmanов коефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*)

Вредности BISAP и MEWS скоринг система израчунатих 72 сата и 7 дана након пријема болесника, показују статистички значајну позитивну повезаност која је јаког интензитета између: BISAP₇₂ и BISAP_{7д} (r=0.902, p<0.001), BISAP₇₂ и MEWS_{7д} (r=0.758, p<0.001) и MEWS₇₂ и MEWS_{7д} (r=0.919, p<0.001). Осредња повезаност постоји између BISAP₇₂ и MEWS₇₂ (r=0.690, p<0.001), BISAP_{7д} и MEWS₇₂ (r=0.686, p<0.001) и BISAP_{7д} и MEWS_{7д} (r=0.672, p<0.001) (Табела 47).

Табела 47. Корелација вредности BISAP и MEWS скоринг система израчунатих 72 сата и 7 дана након пријема

		BISAP ₇₂	MEWS ₇₂	BISAP _{7д}	MEWS _{7д}
BISAP ₇₂	r	1	0.690	0.902	0.758
	p		<0.001*	<0.001*	<0.001*
MEWS ₇₂	r		1	0.686	0.919
	p			<0.001*	<0.001*
BISAP _{7д}	r			1	0.672
	p				<0.001*
MEWS _{7д}	r				1
	p				

Сpearmanов коефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*)

5.12. Корелација вредности биомаркера запаљења и вредности нумеричко бодовних скоринг система по данима

Корелација између вредности CRP и нумеричко бодовних система на дан пријема болесника. Између вредности CRP₀ и вредности BISAP₀ постоји статистички значајна позитивна корелација (r=0.386, p=0.006), док остали скоринг системи немају статистички значајну повезаност са CRP₀ (Табела 48).

Табела 48. Корелација између вредности CRP и нумеричко бодовних система на дан пријема болесника

Параметар	Скоринг систем	Број	r	p
CRP ₀	Рансонов ₀	50	0.267	0.061
	Панкреас ₀	50	0.136	0.346
	APACHE II ₀	50	0.185	0.199
	BISAP₀	50	0.386	0.006*
	MEWS ₀	50	0.207	0.149

Сpearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*).

Корелација између вредности PCT и нумеричко бодовних система на дан пријема болесника. Између вредности PCT₀ и вредности свих скоринг система постоји статистички значајна позитивна корелација, осим између PCT₀ и Панкреас₀ (r=0.251, p=0.079). Статистички значајна позитивна корелација постоји и између: PCT₀ и Рансонов₀ (r=0.295, p=0.038), PCT₀ и APACHE II₀ (r=0.479, p<0.001), PCT₀ и BISAP₀ (r=0.537, p<0.001) и PCT₀ и MEWS₀ (r=0.490, p<0.001) (Табела 49).

Табела 49. Корелација између вредности PCT и нумеричко бодовних система нултог дана

Параметар	Скоринг систем	Број	r	p
PCT ₀	Рансонов ₀	50	0.295	0.038*
	Панкреас ₀	50	0.251	0.079
	APACHE II ₀	50	0.479	<0.001*
	BISAP ₀	50	0.537	<0.001*
	MEWS ₀	50	0.490	<0.001*

Сpearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*).

Корелација између вредности CRP и нумеричко бодовних система 48 сати након пријема болесника. Између вредности CRP₄₈ и вредности APACHE II₄₈ скоринг система постоји статистички значајна позитивна корелација (r=0.406, p=0.003) као и између вредности CRP₄₈ и вредности BISAP₄₈, (r=0.368, p=0.008). Остали скоринг системи немају статистички значајну повезаност са вредностима CRP₄₈ (Табела 50).

Табела 50. Корелација између вредности CRP и нумеричко бодовних система 48 сати након пријема болесника

Параметар	Скоринг систем	Број	r	p
CRP ₄₈	Рансонов ₄₈	50	0.162	0.260
	Панкреас ₄₈	50	0.265	0.063
	APACHE II ₄₈	50	0.406	0.003*
	BISAP ₄₈	50	0.368	0.008*
	MEWS ₄₈	50	0.190	0.187

Сpearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*).

Корелација између вредности PCT и нумеричко бодовних система 48 сати након пријема болесника. Између вредности PCT₄₈ и свих нумеричко бодовних система постоји статистички значајна позитивна повезаност. Статистички значајна позитивна

корелација постоји између вредности: PCT₄₈ и Рансон₄₈ ($r=0.469$, $p=0.001$), PCT₄₈ и Панкреас₄₈ ($r=0.403$, $p=0.004$), PCT₄₈ и APACHE II₄₈ ($r=0.524$, $p<0.001$), PCT₄₈ и BISAP₄₈ ($r=0.682$, $p<0.001$) и PCT₄₈ и MEWS₄₈ ($r=0.734$, $p<0.001$) (Табела 51).

Табела 51. Корелација између вредности PCT и нумеричко бодовних система 48 сати након пријема болесника

Параметар	Скоринг систем	Број	r	p
PCT ₄₈	Рансонов ₄₈	50	0.469	0.001*
	Панкреас ₄₈	50	0.403	0.004*
	APACHE II ₄₈	50	0.524	<0.001*
	BISAP ₄₈	50	0.682	<0.001*
	MEWS ₄₈	50	0.734	<0.001*

Spearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*)

Корелација између вредности CRP, PCT и нумеричко бодовних система 72 сата након пријема болесника. Између вредности CRP₇₂ и вредности BISAP₇₂ скоринг система постоји статистички значајна повезаност ($r=0.291$, $p=0.040$), док вредности CRP₇₂ и вредности MEWS₇₂ скоринг система нису статистички значајно повезане ($r=0.241$, $p=0.092$). Вредности PCT₇₂ имају статистички значајну повезаност са вредностима BISAP₇₂ ($r=0.572$, $p<0.001$), као и са вредностима MEWS₇₂ ($r=0.474$, $p=0.001$) (Табела 52).

Табела 52. Корелација између вредности CRP, PCT и нумеричко бодовних система 72 сата након пријема болесника

Параметар	Скоринг систем	Број	r	p
CRP ₇₂	BISAP ₇₂	50	0.291	0.040*
	MEWS ₇₂	50	0.241	0.092
PCT ₇₂	BISAP ₇₂	50	0.572	<0.001*
	MEWS ₇₂	50	0.474	0.001*

Spearmanов којефицијент корелације(r), статистички значајна повезаност (*)

Корелација између вредности CRP, PCT и нумеричко бодовних система 7. дана након пријема болесника. Између вредности CRP_{7д} и вредности BISAP_{7д} скоринг система постоји статистички значајна повезаност ($r=0.406$, $p=0.005$), док вредности CRP_{7д} и вредности MEWS_{7д} нису статистички значајно повезане ($r=0.289$, $p=0.051$), мада су вредности врло близу статистичке значајности ($p=0.051$).

Вредности PCT_{7д} имају статистички значајну повезаност са вредностима BISAP_{7д} ($r=0.830$, $p<0.001$) као и са вредностима MEWS_{7д} ($r=0.778$, $p<0.001$) (Табела 53).

Табела 53. Корелација између CRP, PCT и нумеричко бодовних система 7. дана након пријема болесника

Параметар	Скоринг систем	Број	R	p
CRP _{7д}	BISAP _{7д}	46	0.406	0.005*
	MEWS _{7д}	46	0.289	0.051
PCT _{7д}	BISAP _{7д}	46	0.830	<0.001*
	MEWS _{7д}	46	0.778	<0.001*

Spearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*)

5.13. Корелација вредности CRP и PCT по данима

Статистички значајна повезаност постоји између свих вредности CRP и PCT: CRP₀ и PCT₀ ($r=0.376$, $p=0.007$), CRP₄₈ и PCT₄₈ ($r=0.562$, $p<0.001$), CRP₇₂ и PCT₇₂ ($r=0.500$, $p<0.001$) и CRP_{7д} и PCT_{7д} ($r=0.320$, $p=0.030$) (Табела 54).

Табела 54. Корелација вредности CRP и PCT по данима

Параметри	Број	PCT ₀		PCT ₄₈		PCT ₇₂		PCT _{7д}	
		r	p	R	p	R	P	r	p
CRP ₀	50	0.376	0.007*						
CRP ₄₈	50			0.562	<0.001*				
CRP ₇₂	50					0.500	<0.001*		
CRP _{7д}	46							0.320	0.030*

Сpearmanов којефицијент корелације (r), статистички значајна повезаност (*)

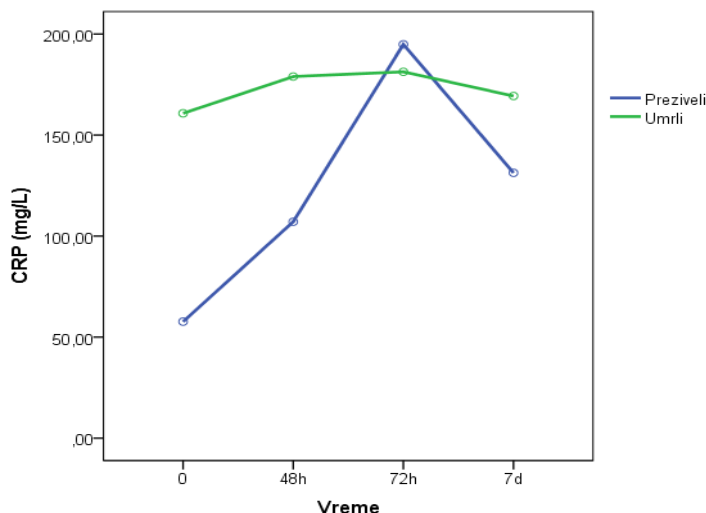
5.14. Анализа варијансе поновљених мерења између CRP и PCT у односу на исход лечења болесника са АП и форму АП

5.14.1. Однос вредности CRP између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели и однос вредности CRP у посматраном времену

Вредности CRP се не разликују статистички значајно између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели ($F=4.042$, $p=0.051$) иако су добијене вредности веома близу статистичке значајности. Вредности CRP се не разликују статистички значајно ни у посматраном времену ($F=2.768$, $p=0.077$). Наиме, у испитиваном времену не постоји статистички значајан линеарни тренд вредности CRP-а ($F=1.976$, $p=0.167$) али је значајан квадратни тренд ($F=5.824$, $p=0.020$) што значи да постоји статистички значајна промена вредности од мерења до мерења. Код болесника који су преживели постоји константан нагли раст вредности CRP који достиже максимум након 72 сата а затим је забележен пад. Код болесника са леталним исходом постојале су мање осцилације између мерења али су вредности биле знатно више у поређењу са вредностима CRP код болесника који су преживели.

Промена вредности CRP се статистички није значајно разликовала у посматраном времену код обе групе болесника ($F=1.650$, $p=0.202$) (Графикон 16).

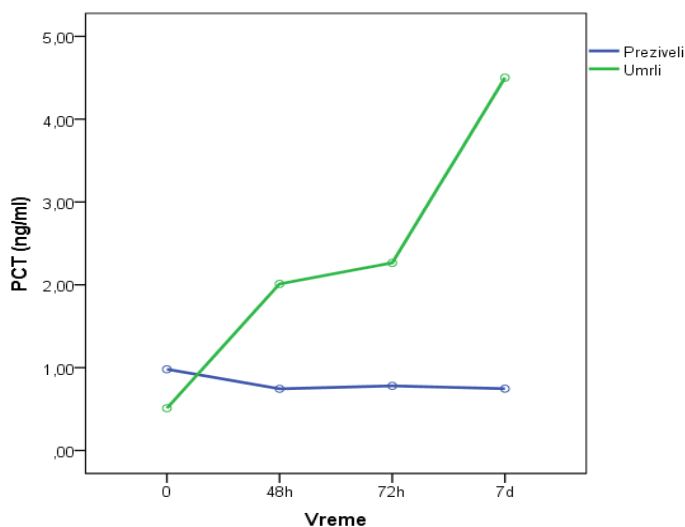
Графикон 16. Вредности CRP између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели и однос вредности CRP у посматраном времену



5.14.2. Однос вредности PCT између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели и вредности PCT у посматраном времену

Вредности PCT су статистички биле значајно веће код болесника са смртним исходом у односу на болеснике који су преживели ($F=6.656$, $p=0.013$). Такође, вредности PCT се статистички значајно разликују у посматраном времену ($F=8.041$, $p=0.003$). Наиме, у испитиваном времену постоји статистички значајан линеарни тренд раста вредности PCT ($F=10.419$, $p=0.002$), без значајности разлика вредности PCT између појединих мерења ($F=1.072$, $p=0.306$). Промене вредности PCT-а се статистички значајно нису разликовале у посматраном времену код обе групе болесника ($F=9.913$, $p=0.001$) (Графикон 17).

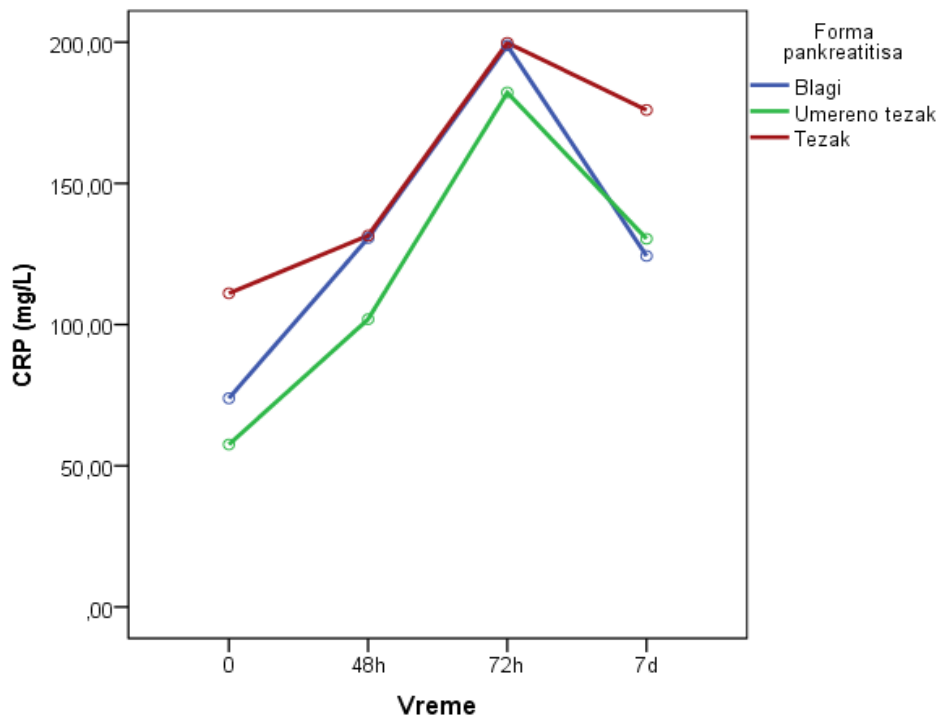
Графикон 17. Вредности PCT између болесника са смртним исходом и болесника који су преживели и вредности PCT у посматраном времену



5.14.3. Однос вредности CRP и степена тежине АП и однос вредности CRP у посматраном времену и тежину АП

Вредности CRP се статистички значајно не разликују код болесника са различитим степеном тежине АП ($F=0.993$, $p=0.379$). Међутим, вредности CRP се разликују статистички значајно у посматраном времену ($F=8.971$, $p=0.001$). Наиме, у испитиваном времену постоји статистички значајан линеарни тренд раста вредности CRP ($F=7.243$, $p=0.010$) уз значајан квадратни тренд са значајношћу разлика вредности CRP код појединих мерења ($F=14.741$, $p<0.001$). Код свих болесника, са различитим степеном тежине АП, постоји константни нагли раст вредности CRP који достиже максимум 72 сата након пријема болесника и након тога бележи пад, Најблажи пад вредности је забележен код болесника са тешком формом АП. Промене вредности CRP се статистички значајно не разликују у посматраном времену у односу на степен тежине АП ($F=0.243$, $p=0.886$) (Графикон 18).

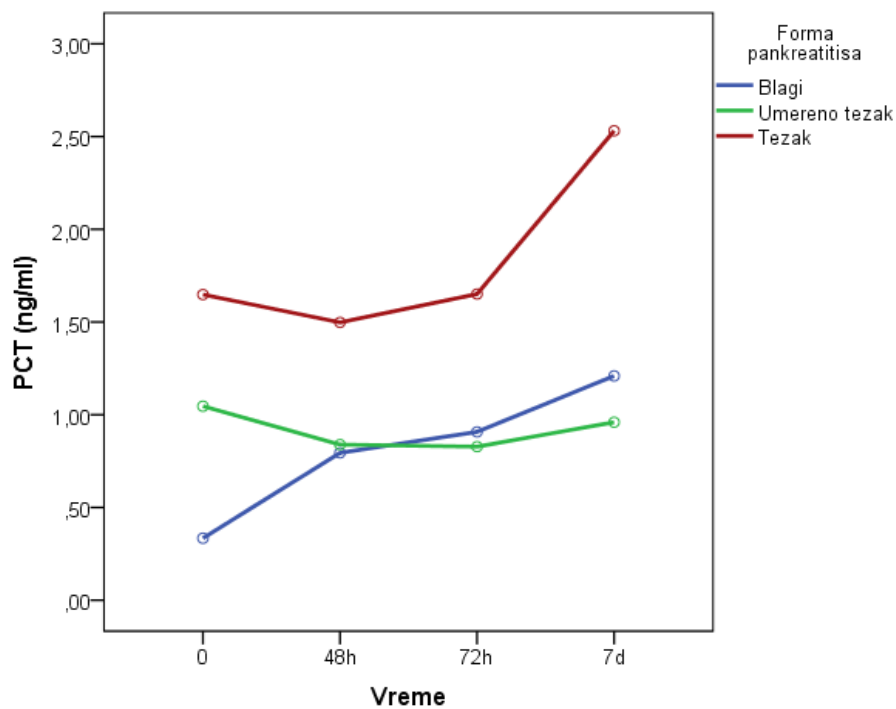
Графикон 18. Однос вредности CRP и степена тежине АП и однос вредности CRP у посматраном времену



5.14.4. Однос вредности PCT и степена тежине АП и однос вредности PCT у посматраном времену

Вредности PCT се статистички значајно не разликују код болесника са различитим степеном тежине АП ($F=1.489$, $p=0.237$). Такође, вредности PCT се не разликују статистички значајно ни у посматраном времену ($F=1.155$, $p=0.303$) (Графикон 19)

Графикон 19. Однос вредности PCT и степена тежине АП и однос вредности PCT у посматраном времена



5.15. Предиктори смртног исхода код болесника са АП 12 месеци након прве хоспитализације

Израчунавање вредности нумеричко бодовних система најчешће служи за процену интрахоспиталног морталитета или 28 - дневног преживљавања. Код критично оболелих ови системи се користе у различитим фазама њиховог интрахоспиталног третмана за предвиђање морталитета и исхода болести што може одредити правац лечења и предузимање терапијских мера. Највећи значај употребе скоринг система у лечењу АП је у иницијалној фази лечења за процену тежине болести, предвиђање компликација и прогнозу исхода лечења. Међутим ми смо у нашем истраживању коришћењем статистичких тестова урадили анализу преживљавања у нади да ће вредности испитиваних скоринг система и биомаркера запаљења имати значај и у предвиђању једногодишњег преживљавања. Тако да смо добили следеће резултате:

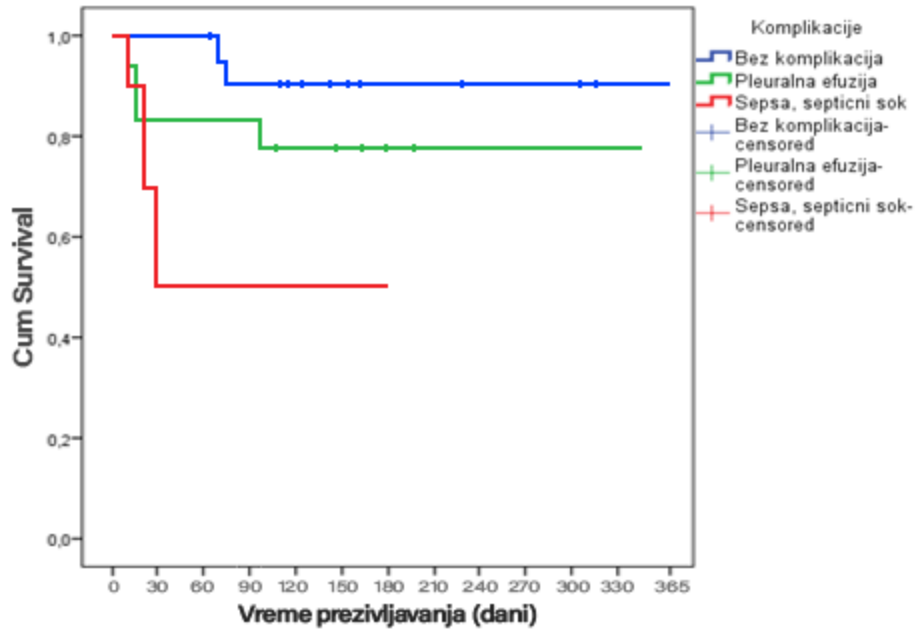
Табела 55. Анализа преживљавања у односу на пол, операције, некрозу, ВМІ и форму акутног панкреатитис

Фактор	Број(н)	Време преживљавања (дани)	95% CI	p- vrednost long-rank
Пол				
Мушки	26	230.2	123.9 - 336.5	0.631
Женски	24	143.1	32.4 - 253.9	
Операција				
Неоперисани	33	260.5	176.0 - 345.0	0.103
Оперисани	17	85.3	60.2 - 248.4	
Некроза				
Има	24	195.4	87.1 - 303.6	0.844
Нема	26	202.2	88.0 - 316.4	
Компликације				
Без комплокација	22	269.7	175.7 - 363.6	0.023*
Плеурална ефузија	18	210.3	76.3 - 344.2	
Сепса, септични шок	10	96.3	12.6 - 180.0	
ВМІ				
Нормална тт	17	260.8	156.7 - 364.9	<0.001*
Прекомерна тт	24	246.3	140.0 - 352.5	
Гојазност	8	107.9	10.9 - 194.1	
Патолошка гојазност	1	9.0	9.0 - 9.0	
Форма панкреатитиса				
Благи	20	222.7	139.4 - 305.9	0.002*
Умерено тежак	20	255.2	150.9 - 359.5	
Тежак	10	152.8	50.8 - 254.8	
95% CI- 95% интервал поверења, * статистички значајна разлика у преживљавању				

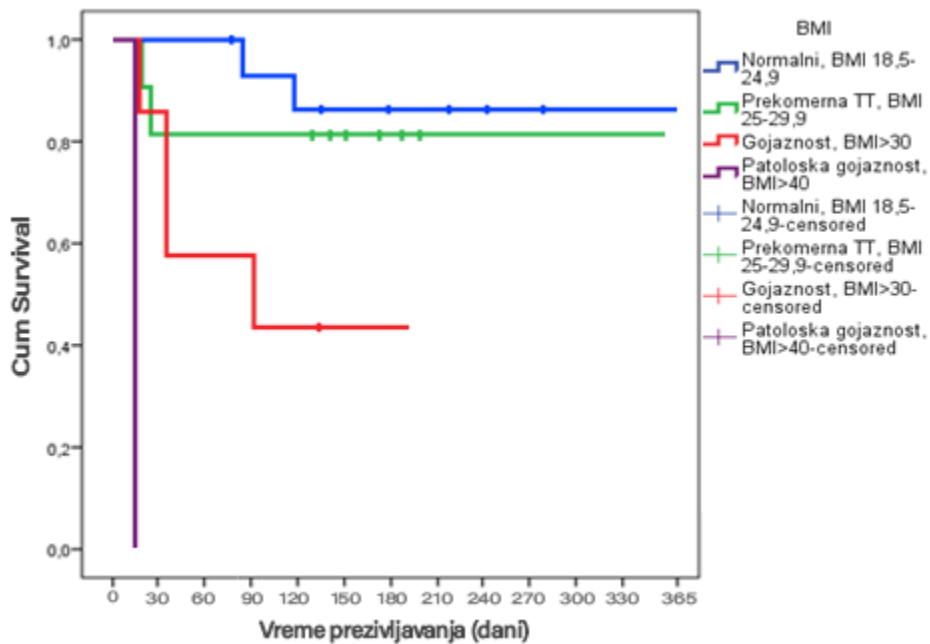
Време преживљавања је статистички значајно краће код болесника који су као компликацију имали сепсу или септични шок ($p=0.023$) (Табела 55, Графикон 20), који су били гојазни ($p<0.001$) (Табела 55, Графикон 21) и који су имали тешку форму АП ($p=0.002$) (Табела 55, Графикон 22).

Време преживљавања се није статистички разликовало према полу ($p=0.631$), да ли је болесник оперисан или не ($p=0.103$) као ни према присуству некрозе ($p=0.844$) (Табела 55).

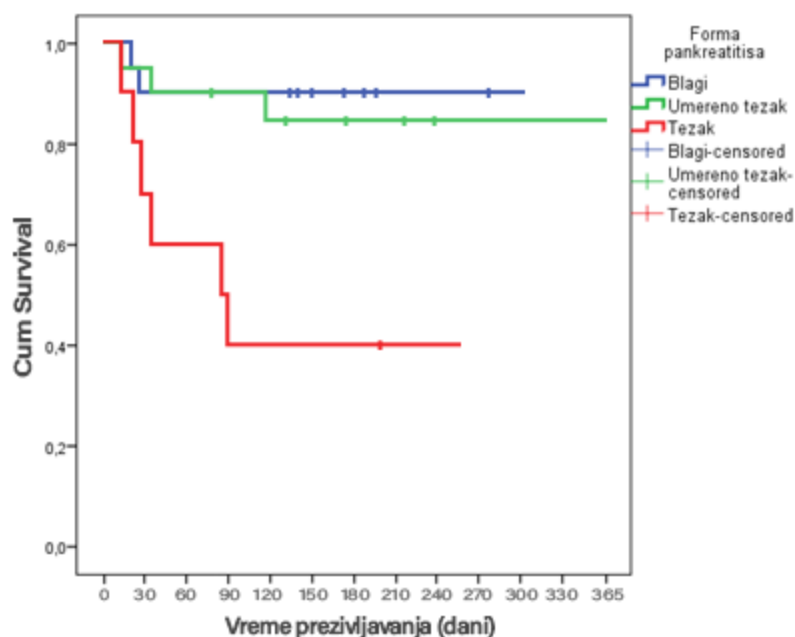
Графикон 20. Време преживљавања испитаника према компликацијама.



Графикон 21. Време преживљавања болесника према категоријама ВМІ



Графикон 22. Време преживљавања болесника према форми АП



Табела 56. Анализа преживљавања - *Cox regression* модел скоринг система *BISAP*, *MEWS*, *Рансонов*, *APACHE*, *Панкреас скоринг систем*

Скорови	<i>Beta</i>	<i>p</i>
<i>BISAP</i> ₀	0.67	0.003*
<i>BISAP</i> ₄₈	0.59	0.005*
<i>BISAP</i> ₇₂	0.53	0.006*
<i>BISAP</i> _{7d}	0.60	0.004*
<i>MEWS</i> ₀	0.55	0.001*
<i>MEWS</i> ₄₈	0.53	<0.001*
<i>MEWS</i> ₇₂	0.75	<0.001*
<i>MEWS</i> _{7d}	0.66	<0.001*
Рансонов ₀	0.52	0.078
Рансонов ₄₈	0.79	<0.001*
<i>APACHE</i> ₀	0.20	0.001*
<i>APACHE</i> ₄₈	0.31	<0.001*
Панкреас ₀	0.61	0.017*
Панкреас ₄₈	0.36	0.105

*статистичка значајност

У униваријантном *Cox regression* моделу статистички значајни предиктори смртног исхода су : *BISAP*₀ (B=0.67, p=0.003), *BISAP*₄₈ (B=0.59, p=0.005), *BISAP*₇₂ (B=0.53, p=0.006), *BISAP*_{7d} (B=0.60, p=0.004), *MEWS*₀ (B=0.55, p=0.001), *MEWS*₄₈ (B=0.53, p=0.001), *MEWS*₇₂ (B=0.75, p=0.001), *MEWS*_{7d} (B=0.66, p=0.001), Рансонов₄₈ (B=0.79, p=0.001), *APACHE*₀ (B=0.20, p=0.001), *APACHE*₄₈ (B=0.31, p=0.001), Панкреас₀ (B=0.61, p=0.017) (Табела 56).

Њихове веће вредности повезане су са краћим преживљавањем. Рансоново (B=0.52, p=0.078), Панкреас₄₈ (B=0.36, p=0.105) се нису издвојили као значајни предиктори (Табела 56).

Табела 57. Анализа преживљавања - Cox regresson model CRP, PCT, дужина трајања МВ, дужина лечења у ЈИЛ и дужина хоспитализације

Параметри	Beta	p
CRP ₀	0.004	0.072
CRP ₄₈	0.004	0.296
CRP ₇₂	0.003	0.208
CRP _{7д}	0.006	0.022*
PCT ₀	-0.084	0.667
PCT ₄₈	0.757	<0.001*
PCT ₇₂	0.686	<0.001*
PCT _{7д}	0.260	<0.001*
Дужина трајања МВ	0.138	0.001*
Дужина лечења у ЈИЛ	0.132	0.006*
Дужина хоспитализација	-0.003	0.894

*статистичка значајност

У униваријантном Cox regeresionom modelu статистички значајни предиктори смртног исхода су: CRP_{7д} (B=0.006, p=0.022), PCT₄₈ (B=0.757, p<0.001), PCT₇₂ (B=0.686, p<0.001), PCT_{7д} (B=0.260, p<0.001), дужина трајања МВ (B=0.138, p=0.001) и дужина лечења у ЈИЛ (B=0.132, p=0.006)(Табела 57).

Њихове веће вредности повезане су са краћим преживљавањем. CRP₀ (B=0.004, p=0.072), CRP₄₈ (B=0.004, p=0.296), CRP₄₈ (B=0.003, p=0.208), PCT₀ (B=-0.084, p=0.667) и дужина хоспитализације (B= -0.003, p=0.894), се нису издвојили као значајни предиктори смртног исхода (Табела 57).

..... **ДИСКУСИЈА**

6. ДИСКУСИЈА

Акутни панкреатитис представља акутни инфламаторни процес који се клинички манифестује благом формом са локализованим запаљењем па све до тешког облика болести који захвата и удаљене органске системе [176].

У САД-у АП представља водећи узрок хоспитализације болесника са болестима гастроинтестиналног тракта са више од 275.000 болесника годишње уз укупну цену лечења од 2.6 милијарди долара. Учесталост болесника са АП се креће од 5 до 30 случајева на 100.000 становника са тенденцијом раста последњих година [1].

Међутим, у неким студијама учесталост АП варира између 4.9 и 73.4 случајева на 100.000 становника широм света. [3, 4].

6.1. Демографске карактеристике болесника

Пол. Нашим испитивањем смо обухватили 50 болесника хоспитализованих у хируршкој ЈИЛ и на одељењу хирургије. Болесника мушког пола је било 26 (52%) а болесника женског пола 24 (48%). Код оба пола најчешћи узрок АП је била калкулоза жучне кесе, нешто чешће код жена (32%) него код мушкараца (28%), док је алкохолизам био узрок АП само код мушкараца.

У студији кинеских аутора калкулоза жучне кесе је 1,5 пута чешћи узрок АП код жена посебно старије животне доби, док је АП настао због злоупотребе алкохола 6 пута чешћи код мушкараца млађе и средње животне доби [177].

Старосна доб. Старење становништва праћено је повећањем броја старијих болесника који оболевају од АП. Новија истраживања показују да у популацији старијих од 60 година инциденца може бити око 150/100 000 [178].

Код болесника старије животне доби симптоми се обично јављају касније, мање су специфични, бол је нижег интензитета а повећан ниво амилаза често је последица неке друге болести нпр. пептичког улкуса или мезентеријалне тромбозе. Постављање дијагнозе код старијих болесника може бити отежано и због лошије комуникације услед когнитивних сметњи, они медицинску помоћ траже релативно касно због страха од хоспитализације, одвајања од породице или страха од смрти. Најчешћи узроци настанка панкреатита код старијих болесника су холелитијаза и алкохолизам.

У нашем истраживању били су заступљени болесници старости од 36 до 92 године. Највећи број болесника (42%) је припадао старосној групи од 66 до 75 година. Овој групи болесника је припадао највећи број преживелих (40.5%) и половина (50%) умрлих болесника. Тешка форма АП је била статистички значајно учесталија у групи болесника најмлађе старосне доби од 36 до 45 година, док је блага форма била статистички значајно учесталија у групи болесника старосне доби од 56 до 65 година. Корелација између старосне доби болесника и тежине АП је показала да није било статистички значајне повезаности, али је важно напоменути да је корелација имала негативну вредност што би значило да су млађи болесници чешће имали тежу форму АП у односу на старије. Ово је у складу са подацима из литературе у којима се такође наводи да није нађена статистички значајна повезаност између старосне доби, умерене и тешке форме АП у односу на благу форму болести ($p > 0,05$) [178].

Средње вредности скоринг система у нашем истраживању су показале веће вредности код болесника старијих од 65 година што можда може бити објашњено постојањем коморбидитета код болесника старије животне доби. Сличне резултате су добили и пољски научници у процени тежине стања болесника коришћењем АРАСНЕ II нумеричко бодовног система код болесника старијих од 65 година (средња вредност

APACHE II score was 7.49 compared to 3.88 in patients younger than 65 years [178, 179].

The same conclusion was reached by Chinese researchers, APACHE II and Ranson scoring system showed statistically significant higher values in patients older than 65 years (3.4 ± 1.7 vs 2.8 ± 1.6, $p = 0.0069$). In this study, only MCTSI scoring system had statistically significant lower values in patients older than 65 years (4.0 ± 1.9 vs 4.8 ± 1.8, $p = 0.0020$) [180].

6.2. Етиологија

Causes of AP are different in different parts of the world. In most European countries, the most common causes of AP are cholecystitis (Germany, Greece, Italy) and alcoholism (Germany, Hungary, France) [180, 181, 182].

In the most recent recommendations of the American Gastroenterology Association (AGA) for the initial management of AP, it is noted that cholecystitis and alcoholism are the causes of 80% of AP cases [1].

Moreover, results of Chinese authors who studied a large series of 3260 patients with AP, in which it was concluded that hyperlipidemia is the most common cause of AP and alcoholism is the second [177].

The most common causes of AP in our study were: cholecystitis (60%), hyperlipidemia (16%) and alcoholism (8%). In 16% of patients, we could not determine the main cause of AP and development, so we characterized them as idiopathic, or pancreatitis of unknown cause.

6.3. Индекс телесне масе - ВМІ

The prevalence of obesity has increased rapidly in the last 80 years and it is an epidemic problem. It is considered that obesity is a risk factor for AP, especially in severe forms of AP, such as cholecystitis or pancreatitis [183]. Meta-analysis from 2019, which included three large databases (PubMed, EMBASE and Cochrane Library) and 9997 patients, showed that patients with obesity have a higher risk of developing severe AP compared to patients with normal BMI, but patients with obesity and normal BMI had the same risk of mortality. On the other hand, patients with obesity and normal BMI had a higher risk of mortality compared to patients with normal BMI. In the group of obese patients, the risk of mortality was twice as high as in the group of non-obese patients [170].

In our study, the most common cause of AP was obesity (47.6%). All patients with AP and normal BMI survived, while the most common cause of AP was obesity (50%), followed by pancreatitis (37.5%) and idiopathic AP (12.5%). We had no deaths in the obese patients. Although it is not statistically significant, there was a higher mortality rate in patients with obesity and normal BMI compared to patients with normal BMI. The one-year survival rate was significantly higher in patients with obesity and normal BMI compared to patients with normal BMI.

6.4. Клиничке карактеристике болесника у односу на исход

Укупна стопа смртности болесника са АП се према различитим ауторима креће од 2%-10 % у зависности од тежине панкреатитиса [1, 184].

Стопа смртности је већа код болесника код којих је дошло до развоја компликација у смислу стерилне (5-10%) или инфективне некрозе (14-69%) [11, 185, 186, 187].

У нашем истраживању укупан морталитет је износио 16%. Већина болесника са леталним исходом (62.5%) је имала тешку форму АП. Некроза панкреаса је била заступљена код 48% болесника у односу на укупан број испитиваних болесника и 50% у односу на број болесника са тешком формом АП али то није имало статистичку значајност у односу на исход лечења. Већина болесника (62.5%) који су у некој од фаза лечења били подвргнути хируршкој интервенцији је егзистирало али ни то није имало статистички значај. Међутим, компликације као што су сепса и септични шок су били статистички значајно учесталије код болесника са смртним исходом у поређењу са групом преживелих.

Морбидитет и морталитет у раној фази АП су повезани са системским инфламаторним одговором (SIRS или MOF) а не и са локалним компликацијама. Другим речима, рана појава SIRS или MOF у току АП указује на потенцијално тежу форму болести и лошу прогнозу[188].

Код наших испитаника за предвиђање смртног исхода у првих 48 сати веће вредности су имали сви скоринг системи. Скоринг системи који су имали статистички значајно веће вредности код болесника са смртним исходом су: MEWS_{72,7.д.} и BISAP_{7.д.}. Статистички значајно ниже вредности код болесника који су преживели у односу на умрле су показали BISAP_{0,72} и MEWS_{48,72,7.дан.}

За предвиђање појаве сепсе/септичног шока као компликације статистички значај су имали сви одређивани скоринг системи у све четири тачке мерања. За предвиђање плеуралне ефузије као компликације значајним су се показали Рансонов_{0,48} и APACHE II₄₈.

Једногодишње преживљавање је статистички значајно било краће код болесника који су као компликацију имали сепсу/септични шок, дуже се лечили у ЈИЛ и дуже били на МВ.

6.5. Форма АП

У нашој групи испитаника, подједнак број болесника је имао благи и умерено тежак облик АП (по 40% болесника), док је код преосталих 20% болесника дијагностикована тешка форма АП. Умерено тешка форма АП је статистички значајно учесталија у групи болесника најмлађе старосне доби 36 до 45 година, док је блага форма АП статистички значајно учесталија у групи болесника старосне доби од 56 до 65 година. Скорови рађени у првих 48 сата код болесника са тешком формом АП имали су више вредности него код оних са блажом формом, али је статистичку значајност показао само APACHE II₄₈.

Вредности MEWS и BISAP скорa 48, 72 сата и 7 дана након пријема су имали статистички значајно више вредности код болесника са тешком формом. Резултати нашег истраживања су показали да што је тежа форма АП, то су дуже болесници били на МВ и дуже су лечени у ЈИЛ.

Тестирањем нумеричко бодовних система за процену кореспонденције између очекиваних и опсервираних тешких форми АП, у нашем истраживању смо дошли до

закључка да су најбољу калибрацију показали: MEWS_{7.д} и BISAP_{7.д}, док је MEWS₀ имао најмањи статистички значај.

Анализа једногодишњег преживљавања је показала да је време преживљавања значајно краће код болесника који су имали тешку форму АП ($p=0.002$).

6.6. Нумеричко бодовни скоринг системи

Нумеричко бодовни системи су у употреби од 70-их година прошлог века и углавном се примењују за процену тежине АП и исхода лечења. Како већина ових бодовних система укључује бројне физиолошке, лабораторијске и радиографске параметре, израчунавање постаје све компликованије и постоји опасност да ће они бити примењивани искључиво у научне сврхе. Зато се интензивно ради на томе да се дефинишу скорови који ће бити што једноставнији за израчунавање и што тачнији за предвиђање како тежине болести, тако и исхода лечења.

Рансонов нумеричко бодовни скоринг систем

Рансонов нумеричко бодовни систем је био један од првих скоринг система који је дизајниран још 1970. за процену тежине АП [153].

Преко 100 савремених студија је показало да Рансонов нумеричко бодовни систем не може да предвиди тешке форме АП али је ефикасан у предвиђању морталитета. У студији Yanga и сарадника он је имао слабу прогностичку вредност и био је бољи само од APACHE II за предвиђање локалних компликација, док је у студији Кумара, Рансонов скоринг систем показао боље резултате за предвиђање панкреатичне некрозе у односу на APACHE II али та разлика није била статистички значајна [189, 190].

Маду и сар. су добили резултате да Рансонов скор₄₈ корелира боље од прокалцитонина одређиваног у серуму за предвиђање форме АП и појаву компликација [176]. Такође, у студији Khanna, Рансонов скор је прецизно предвиђао трајну инсуфицијенцију органа са сензитивношћу 92%, специфичношћу 74,5%, а одмах после CRP и IL-6 био је најбољи предиктор некрозе панкреаса [191].

У студији Parachristou и сар. Рансонов скоринг систем је показао већу сензитивност, специфичност и тачност 84.2%, 89.8%, 94% за предвиђање тежине АП, док је APACHE II показао нешто ниже вредности: 70.3%, 71.9%, 78% [192].

Вредности Рансоновог скоринг система ≥ 3 у нашем истраживању су биле значајно чешће код болесника који су умрли, који су као компликацију имали сепсу/септични шок али нису биле статистички значајне код тешких форми АП. Рансонов скоринг систем је показао добру прогностичку вредност у односу на исход лечења код болесника који нису преживели (AUROC 0.856) са високом сензитивношћу 92.9% и специфичношћу 87.5%. Међутим, његова прогностичка вредност за предвиђање тежине АП није била значајна. Рансонов₄₈ скоринг систем је показао најмањи степен кореспонденције између процењене вероватноће смртних исхода и актуелног стања ($\chi^2=18.55$ са $p=0.002$) и низак степен кореспонденције у погледу предвиђања тешких форми АП стања ($\chi^2=6.31$ са $p=0.277$). Анализом једногодишњег преживљавања утврђено је да је Рансонов₄₈ скоринг систем значајан предиктор смртног исхода.

Панкреас нумеричко бодовни скоринг систем

Панкреас нумеричко бодовни систем је у употреби од 1995. и представља поједностављену верзију Рансоновог скоринг система. Он рачуна исте параметре и за билијарни и за алкохолни АП и чини се прецизнијим од Рансоновог скоринг система са сензитивношћу за процену тешког АП од 56%-85% [193].

Студија Кана и сарадника је показала да Панкреас скоринг систем има сензитивност, специфичност и тачност од 71%, 78% и 75% за предвиђање тешке форме АП. У овој студији, Панкреас скоринг систем је такође показао најбољи резултат и највећу тачност у предвиђању потребе да болесник буде примљен у ЈИЛ (66,7%) [191].

Вредности Панкреас скоринг система ≥ 3 у нашем истраживању су биле значајно чешће код болесника који су умрли, који су као компликацију имали сепсу/септични шок али нису показале статистичку значајност код тешких форми АП.

У нашој студији Панкреас₄₈ скоринг систем је показао ниску сензитивност (30%), али високу специфичност (92.5%) за предвиђање тешке форме АП, али са најмањом поузданошћу у односу на све одређиване скоринг системе (AUROC, 0.575). Међутим, Панкреас скоринг систем је у истој временској тачки показао високу сензитивност (57.1%) и специфичност (87.5%) за предвиђање морталитета, по прецизности (AUROC, 0.729) је био врло близу осталим скоринг системима, одмах иза BISAP сора.

Степен калибрације Панкреас₀ скоринг система је у погледу исхода лечења био доста висок ($\chi^2=2.95$ са $p=0.400$), одмах после BISAP₀ сора ($\chi^2=2.38$ са $p=0.497$) и MEWS₇₂ сора ($\chi^2=3.92$ са $p=0.561$) и показао се као значајан предиктор једногодишњег преживљавања ($B=0.61$, $p=0.017$).

APACHE II нумеричко бодовни скоринг систем

Многи водичи за клиничку праксу и данас препоручују примену APACHE II скоринг систем у процени тежине и смртог исхода болесника са АП и поред постојања специфичних скоринг система за АП. Иако овај систем није специфичан за болеснике са АП показало се да он има најбољу дискриминацију између болесника са благом и умереном у односу на тешку форму АП [191].

У студији Кумара и сарадника из 2018. закључено је да је APACHE II користан прогностички систем за предвиђање тежине АП и може бити круцијалан за препознавање болесника који ће захтевати терцијарну здравствену негу и којима ће бити потребне хитне реанимационе мере, посебно у слабије развијеним земљама. Ова студија је показала да се APACHE II скоринг систем по прецизности за предвиђање тешке форме АП налазио испред BISAP и Рансоновог скоринг система а одмах иза MCTSI. У истој студији APACHE II је показао високу сензитивност у предвиђању панкреасне некрозе (93.33%), инсуфицијенције органа (92.86%) и пријема болесника у ЈИЛ (92.31%)[190].

И у неколико других студија истриживачи су добили сличне резултате, APACHE II скоринг систем је био поузданији у предвиђању тешке форме АП у односу на друге испитиване скоринг системе: Рансонов, BISAP, CTSI или MCTSI [189, 191, 194, 195].

Тако су у студији из 2015., вредности AUROC за Рансон, BISAP, APACHE II скоринг системе и CRP₂₄ у предвиђању тешке форме АП биле: 0.69 (95%CI: 0.62-0.76), 0.74 (95%CI: 0.66-0.80), 0.78 (95%CI: 0.70-0.84) и 0.68 (95%CI: 0.57-0.78). APACHE-II је показао бољу предиктивну вредност у односу на друге скоринг системе и вредности CRP, мада разлике нису биле статистички значајне[188].

У нашем истраживању статистички значајно веће вредности APACHE II скоринг систем је имао код болесника који су имали смртни исход, тешку и умерено тешку форму панкреатитиса, који су имали сепсу/септични шок и плеуралну ефузију као компликацију и код болесника старијих од 65 година. Овај скоринг систем је био најпоузданији за предвиђање тежине AP како нултог дана тако и 48 сати након пријема. У предвиђању коначног исхода лечења болесника са AP нултог дана показао је нешто нижу прецизност у односу на MEWS₀ (AUROC 0.813 у односу 0.899), али је био најпоузданији 48 сати након пријема.

Међутим, тестови калибрације у предвиђању смртог исхода и развоја тешке форме за APACHE II скоринг систем су показали осредњу калибрацију.

Анализом једногодишњег преживљавања утврђено је да је APACHE II скоринг систем статистички значајан предиктор смртог исхода.

BISAP нумеричко бодовни скоринг систем

BISAP нумеричко бодовни систем је у клиничку праксу уведен 2008. као специфичан скоринг систем за процену болесника са AP [193]. У многим студијама BISAP скоринг систем је за предвиђање тежине AP и исхода лечења имао сличан значај као Рансонов, APACHE II и MCTSI нумеричко бодовни систем [189].

У новијој студији, кинески аутори су успели да осмисле модел за предвиђање тежине AP применом BISAP и MEWS скор и рутинских тестова. Мултиваријабилном логистичком регресионом анализом су показали да BISAP нумеричко бодовни систем и серумски Ca²⁺ представљају независне факторе за предвиђања тежине AP и да је комбинација ова два параметра значајно боља од њихове појединачне примене у предвиђању тежине AP. Ово међутим, није био случај када је реч о MEWS скоринг систему [196].

У студији Nagjera из 2018. вредности AUROC за предвиђање тешке форме AP и смртог исхода за BISAP скоринг систем су биле веома сличне вредностима за Рансонов (0,802, 0,763) или APACHE II скоринг система (0,891, 0,769), али су биле веће од вредности AUROC за MCTSI (0,641, 0,554). Међутим, вредности AUROC у предвиђању инсуфицијенције органа за сва ова четири скоринг система BISAP, Рансонов, APACHE II и MCTSI биле су: 0,906, 0,833, 0,874 и 0,623 тако да се BISAP скоринг систем показао најбољим. Овај скоринг систем се показао добрим у предвиђању тежине AP, инсуфицијенције органа и смртог исхода код болесника са AP, подједнако добро као APACHE II, али бољи од Рансоновог скоринг система, MCTSI, CRP, хематокрита и BMI [197].

До сличних резултата о значају BISAP скоринг система у односу на друге скоринг системе дошло се и у ранијим студијама. Синг и сарадници су доказали да је BISAP еквивалентан APACHE II скоринг систему у предвиђању морталитета болесника са AP [198].

Студија пакистанских аутора је такође проучавала значај Рансоновог и BISAP скоринг система за предвиђање тешке форме AP. Рансонов скор је у односу на BISAP скор показао већу тачност (82.2% у односу на 76.2%) и већу сензитивност (97.4% према 69.2%). Што се тиче специфичности, оба скор су показала сличну предиктивну вредност у предвиђању тешке форме AP (78.4% према 77.8%). Може се рећи да BISAP скор представља драгоцено средство за рано предвиђање тешке форме AP [199].

У студији Yadava и сар. BISAP скоринг систем је за предвиђање тешке форме AP, панкреасне некрозе и смртог исхода показао AUROC од 0.962, 0.934, 0.846. Такође су сензитивност и специфичност BISAP скоринг система за cut-off вредност ≥ 3 у предвиђању смртности, били јако високе са прецизношћу од 100% и 69,2% [200].

Веће вредности BISAP скоринг система указују на тежу форму АП и већи морталитет. Веће вредности су добијене и код болесника са SIRS-ом, измењеним менталним статусом и код старијих, међутим недостатак BISAP скорја је што не разликује пролазну од трајне инсуфицијенције органа [191].

У нашем истраживању вредности BISAP скоринг система ≥ 3 су значајно биле чешће код болесника који су имали смртни исход, тешку форму АП и који су као компликацију имали сепсу/септични шок у све четири тачке мерења. BISAP скоринг систем је показао висок степен дискриминације у све четири тачке мерења за предвиђање коначног исхода. Међутим, када је у питању предвиђање смртог исхода код наших болесника BISAP скоринг систем је показао висок степен дискриминације одређиван нултог дана, али је 48 сати и 72 сата након пријема био мање значајан у односу на APACHE II, MEWS и Рансонов скоринг систем. Највећу сензитивност показао је 7. дана (92.1%) али је зато његова специфичност тада била најмања (62.5%). Нешто нижи степен дискриминације BISAP скоринг систем је показао у предвиђању тешке форме АП у све четири тачке мерења. Највећи степен дискриминације у погледу предвиђања тежине АП показао је BISAP одређиван 48 сати након пријема, одмах после APACHE II скоринг система. Најбољу калибрацију тј. најмањи статистички значајан несклад између очекиваних и опсервираних смртних исхода показао је BISAP₀ $\chi^2=2.38$ и $p=0.497$. Исти статистички тест смо користили и за тестирање нумеричко бодовних система за процену форми АП. Добру калибрацију између очекиваних и опсервираних тешких форми АП одмах после MEWS_{7д}, $\chi^2=0.50$ са $p=0.920$ показао је BISAP_{7д} $\chi^2=0.59$ са $p=0.749$. Анализом једногодишњег преживљавања утврђено је да је BISAP скоринг систем статистички значајан предиктор смртог исхода у све четири временске тачке.

MEWS нумеричко бодовни скоринг систем

Значај MEWS скоринг система је препознат и потврђен у бројним студијама, његов значај је како у скринингу пацијента за предвиђање тежине АП тако и за праћење одговора болесника на примењене терапијске мере [168, 201, 202, 203]. Предност MEWS скоринг система је у томе што за разлику од већине нумеричко бодовних система у процени стања болесника користи само физиолошке параметре и показало се да има бољи учинак од нумеричко бодовних система који се ослањају и на лабораторијске анализе [204].

Студија Garcea из 2008. је показала да су више вредности MEWS скорја биле статистички значајно повезане са морталитетом. Код свих болесника који су на пријему имали вредности MEWS скор ≥ 3 , а ова вредност је у наредних 48 сати остала иста или је повећана, развили су тешку форму АП или је дошло до смртог исхода. Праћење тренда MEWS скоринг система у првих 72 сата од пријема болесника чини овај скоринг систем прецизним, специфичним и сензитивним у предвиђању тешке форме АП и исхода лечења [205].

У студији из 2014. аутори су дошли до сличног закључка: вредност MEWS ≥ 3 у првих 72 сата указује на развој SIRS-а и лошију прогнозу тј. развој тешке форме АП [206].

Значај MEWS скоринг система за предикцију тешке форме АП потврдила је и студија групе енглеских аутора из 2017. која је обухватила 629 болесника са дијагностикованим АП. Они су упоређивали MEWS скоринг систем са мултифакторијалним скоринг системима специфичним за АП и лабораторијским анализама у прва три дана хоспитализације. MEWS скоринг систем се показао као високо статистички значајан у сва три дана у предикцији тешке форме АП и

преживљавања. Такође је био најбољи предиктор негативних исхода међу свим клиничким и лабораторијским варијаблама са AUROC вредностима 0.81, 0.84 и 0.83. Био је незнатно инфериорнији у предвиђању тежине АП у односу на APACHE II [204].

У нашој студији вредности MEWS скоринг система ≥ 5 су биле статистички значајно чешће код болесника који нису преживели, који су имали тешку форму АП и који су као компликацију имали сепсу/септични шок у све четири временске тачке. Најбољи степен дискриминације за предвиђање исхода лечења болесника нултог дана показао је управо MEWS₀ скоринг систем (AUROC 0.899). Након 48 сати од пријема болесника MEWS₄₈ скоринг систем је такође имао високе вредности за предвиђање исхода лечења болесника (AUROC 0.872) са најбољом сензитивношћу од 88.1%, али су вредности за APACHE II скоринг система биле нешто боље (AUROC 0.917). Добру предиктивну вредност у односу на исход лечења MEWS скоринг систем је показао и након 72 сата и 7. дана мерења (AUROC 0.854 и 0.867). Специфичност MEWS у предвиђању коначног исхода је била висока и иста у све четири временске тачке 87.5%. Предиктивна вредност овог скоринг система за предвиђање тешке форме АП је била осредња у све четири временске тачке.

Када је у питању калибрација између очекиваних и опсервираних смртних исхода MEWS скоринг систем је показао најбољи резултат у трећој временској тачки (72 сата након пријема), а када је у питању калибрација између очекиваних и опсервираних тешких форми АП, MEWS скоринг систем је показао најбољи резултат у четвртој временској тачки (7. дана након пријема). Најмање поуздан је био нултог дана, на пријему у болницу.

Анализа једногодишњег преживљавања је показала да MEWS скоринг систем одређиван у све четири временске тачке представља значајан фактор у предвиђању смртног исхода.

6.7. Биомаркери запаљења PCT и CRP

Вредности CRP и PCT су најчешће примењивани тестови за дијагностиковање сепсе. Више студија је показало супериорност PCT у односу на CRP у погледу сензитивности и специфичности у разликовању бактеријске септикемије од синдрома неинфективног системског инфламаторног одговора. Такође је доказано да вредности PCT мерене код болесника са бактеријском септикемијом могу да одреде дужину примене антибиотске терапије. Препоруке су да антибиотике треба искључити уколико вредности PCT буду за 80% ниже у односу на максимално измерене вредности или уколико је вредност мања од 0,5 ng/mL [131, 134, 207, 208].

Тренутно важеће смернице за процену тежине АП препоручују примену оба биомаркера (PCT и CRP) а вредности CRP ≥ 150 mg/L у првих 48 сати након појаве симптома су предиктори лошије прогнозе [193, 204]. Ово је у складу са раније објављеним студијама у којима је доказано да вредности CRP веће од 150 mg/L у првих 72 сата од почетка болести могу указати на постојање панкресне некрозе сензитивношћу и специфичношћу већом од 80%. Недостатак овог теста је што је врхунац пораста вредности 36 -72 сата након почетка болести тако да он не може бити од помоћи за процену тежине болести на пријему болесника [79].

Међутим, иако вредности CRP не могу да предвиде тешке форме АП у раној фази болести, овај маркер може бити од велике користи за предвиђање морталитета. Наиме, Кумар и сарадници су дошли до закључка да су иницијално измерене вредности CRP у смислу предвиђања морталитета имале већи значај у односу на

иницијално измерене вредности PCT. Ипак, овде треба имати у виду да су одређени нумеричко бодовни системи (Рансонов и BISAP) показали значајно бољу корелацију [209, 210].

До сличних резултата дошли су и португалски аутори у студији из 2015. који су показали да вредности $CRP \leq 60$ mg/L у првих 24 сата након почетка болести могу имати значај у раном препознавању болесника са АП који имају најмањи ризик од смртог исхода [211]. Такође, уколико пратимо тренд вредности CRP и PCT можемо предвидети компликације као што су сепса и MODS. Проспективна међународна мултицентрична студија коју су спровели Rau и сарадници у пет европских академских хируршких центара обухватила је 104 болесника са тешком формом АП у првих 96 сати од појаве симптома и показала је да су вредности PCT биле статистички значајно повишене код болесника са инфекцијом панкреаса и развијеним MODS врло рано након појаве симптома, за разлику од вредности CRP, које су биле значајно повишене тек након 48 сати. С друге стране, код болесника код којих није дошло до развоја MODS, вредности PCT су биле умерено повишене. У првих 48 сати PCT тест је имао већу сензитивност а CRP тест је био више специфичан. Предвиђање компликација је било могуће већ трећег и четвртог дана од појаве симптома, и тада је сензитивност и специфичност за вредност $PCT \geq 3,8$ ng /mL износила 79% и 93% у поређењу са 36% и 97% за $CRP \geq 430$ mg /L ($p = 0,002$). Дакле, тренд вредности CRP и PCT може да нам укаже на ток болести (смиривање или погоршање стања болесника) при чему су вредности CRP специфичније а вредности PCT сензитивније [131].

Праћење вредности PCT је драгоцено и у циљу разликовања благе од тешке форме АП у првих 24 сата након појаве симптома иако се сензитивност и специфичност овог теста разликују у различитим студијама. Нпр. у студији Најгера из 2018. PCT се показао значајно бољим у предвиђању тежине АП, инсуфицијенције органа и исхода лечења (AUROC 0.940, 0.923 и 0.769) у односу на вредности CRP (AUROC 0.755, 0.719, 0.693). С друге стране, у студији коју су спровели Ким и сарадници 2013. закључено је да је вредност PCT на пријему болесника у болницу од 0.5ng/ml имала сензитивност од 87% и специфичност од само 24% што значи да вредност PCT није могла да предвиди развој болести. И у студији корејанских аутора вредности PCT у серуму су биле добар маркер за предвиђање тежине АП са прецизношћу од 77,3% али је у том смислу много прецизнији био Рансонов скоринг систем (93.2%). Најефикаснија cut off вредност PCT у серуму је била 1.77 ng/ml (AUROC=0.797; 95%CI=0.658-0.935). У поређењу са CRP серумски PCT је такође био прецизнији (77.3% у односу на 68.2%) [191, 197, 210, 212]. У литератури смо нашли различите податке везане за прогностички значај PCT у односу на различите нумеричко бодовне системе. Нпр. двогодишња студија непалских аутора објављена 2017. је дошла до закључка да вредност PCT представља једноставан биомаркер који са већом тачношћу предвиђа тежину АП у односу на вредност CRP и у односу на скоринг системе [209].

У нашем истраживању вредности PCT су биле статистички значајно веће код умрлих у односу на преживеле болеснике и промена вредности PCT се статистички значајно разликовала у посматраном времену за обе групе. Вредности PCT су биле значајно веће и имале су значајан линеарни нагли раст код болесника који су умрли, док вредности PCT нису биле значајно различите код болесника који су преживели.

Вредности PCT код болесника са тешком формом болести су од дана пријема (нултог дана) биле веће и нису се значајно мењале у осталим временским тачкама.

Најбољи степен дискриминације (AUROC 0.709), као и највећу специфичност и сензитивност (92.1% и 62.5%) за предвиђање исхода лечења је имала вредност PCT

измерена 7. дана. Када је у питању предвиђање тежине АП вредности PCT мерене у све четири тачке показале су скоро једнаки степен дискриминације AUROC од 0.635 до 0.686 и сличну сензитивност 70 до 80%.

Вредности CRP статистички нису биле значајно различите између преживелих и умрлих болесника, иако су биле врло близу статистичке значајности. Код болесника који су преживели постојао је константни нагли раст вредности CRP који је достигао максималну вредност након 72 сата а након тога је дошло до пада. Код болесника који нису преживели било је мањих осцилација између мерења али су вредности биле знатно више у односу на вредности CRP код преживелих.

Вредности CRP статистички нису биле значајно различите ни у односу на форму АП. Код свих форми панкреатитиса је постојао константни нагли раст вредности CRP који је достигао максималну вредност након 72 сата, после тога је долазило до пада а најблажи пад вредности је забележен код тешких форми АП.

Најбољи степен дискриминације (AUROC 0.753) као и највећу специфичност (87,5%) за предвиђање исхода лечења имала је вредност CRP₀ док је најбољу сензитивност (92.1%) имала вредност CRP_{7.д.} За предвиђање тежине АП вредности CRP субиле сличне нултог дана, 48 сати, 72 сата па све до 7. дана након пријема болесника са вредностима AUROC од 0.551 до 0.587. Међутим сензитивност је 48 сати и 72 сата након пријема била максимална (100%).

Након 48 сати од пријема скоринг системи су имали бољу прогностичку вредност за исход лечења у односу на PCT и CRP. Док је предиктивна вредност за исход лечења PCT одређиваног након 7 дана од пријема болесника била слична BISAP скоринг систему.

Вредности PCT у све четири временске тачке показале су сличну предиктивну вредност у предвиђању тешке форме АП као и APACHE II, BISAP и MEWS скоринг системи.

Анализа једногодишњег преживљавања је показала да је статистички значајан предиктор смртог исхода била вредност CRP_{7.д.} као и вредности PCT_{48,72,7.д.}

6.8. Корелација вредности нумеричко бодовних скоринг система и вредности биомаркера запаљења

Корелација је међусобна повезаност различитих појава које су представљене вредностима њихових варијабли. Повезаност значи да је вредност једне појаве могуће предвидети са одређеном вероватноћом на основу података о вредности друге варијабле. Корелација описује везу између две променљиве, јачину те везе и њен смер. Апсолутна вредност коефицијента корелације показује јачину корелације а предзнак + или – говори о смеру везе. Уколико је вредност 0 значи да између две испитиване варијабле не постоји никаква корелација; вредност 1 да је корелација потпуна и позитивна и вредност -1 да је корелација потпуна и негативна. Cohen је 1988. дао смернице за процену величине корелације. Када је вредност $r=0,10$ до $0,29$ кажемо да постоји мала корелација, средња је када је вредност $r=0,30$ до $0,49$ и велика када је коефицијент корелације $r=0,50$ до $1,0$ [213].

Једна од студија која је се бавила међусобном корелацијом вредности различитих скоринг система и лабораторијских анализа је студија из 2015. Она је анализирала корелацију вредности BISAP скоринг система са вредностима лабораторијских анализа, вредностима CRP, Рансоновим, APACHE II скоринг системом и MCTSI. У овој студији вредности BISAP скоринг система су биле у позитивној корелацији са вредностима CRP, D-dimera и глукозе у серуму ($r = 0.451$,

0.329, 0.241, $P < 0.01$), али у негативној корелацији са серумским калцијумом ($r = -0.315$, $P < 0.01$). Вредност CRP је показала позитивну корелацију са APACHE II, Рансоновим, BISAP и MCTSI скоринг системима ($r = 0.407, 0.392, 0.451, 0.427$, $P < 0.001$) [214].

Нулти дан. У нашем истраживању вредности свих скоринг система одређиване нултог дана показале су статистички значајну међусобну позитивну повезаност различите јачине. Највећа позитивна повезаност је постојала између вредности APACHE II₀ и вредности Панкреас II₀ скоринг система ($r=0.859$, $p=0.001$), док је најмањи степен корелације постојао између вредности APACHE II₀ и вредности BISAP₀ скоринг система ($r=0.319$, $p=0.024$).

Статистички значајна средња позитивна повезаност је постојала између вредности CRP₀ и вредности BISAP₀ скоринг система ($r=0.386$, $p=0.006$), док је повезаност CRP₀ са другим скоринг система била мала и без значаја. Статистички значајна позитивна повезаност од средње до велике јачине је постојала између вредности PCT₀ и вредности Рансоновог₀, APACHE II₀ и MEWS₀ скоринг система, док је корелација са Панкреас₀ скоринг системом била мала и није била значајна.

Након 48 сати. Позитивна статистички значајна повезаност од средње до високе јачине је постојала између вредности различитих скоринг система мерених 48 сати након пријема, али су најјачу позитивну повезаност показали BISAP₄₈ и MEWS₄₈ скоринг систем ($r=0.730$, $p<0.001$). Статистички значајну позитивну средњу до високе корелације оствариле су вредности свих скоринг система у односу на вредност PCT₄₈. Најјача значајна позитивна повезаност је постојала између вредности PCT₄₈ и MEWS₄₈ ($r=0.734$, $p<0.001$). Значајна позитивна повезаност средње јачине нађена је између вредности CRP₄₈ и APACHE II₄₈ ($r=0.406$, $p=0.003$) и CRP₄₈ и BISAP₄₈ ($r=0.368$, $p=0.008$) скоринг система. Најмању позитивну корелацију су показале вредности CRP₄₈ и Рансоновог₄₈ скоринг система ($r=0.162$, $p=0.260$), али она није била значајна.

Након 72 сата и 7 дана. Високу позитивну статистички значајну повезаност показале су вредности свих скоринг система одређиваних 72 сата и 7 дана након пријема, а најјача је била између вредности MEWS₇₂ и MEWS_{7д} ($r=0.919$, $p<0.001$) и BISAP₇₂ и BISAP_{7д} ($r=0.902$, $p<0.001$).

Мала статистички значајна позитивна повезаност је постојала између вредности CRP₇₂ и вредности вредности BISAP₇₂ ($r=0.291$, $p=0.040$) одређивана 72 сата након пријема. Позитивна статистички значајна повезаност средње јачине нађена је и 7. дана од пријема између вредности CRP_{7д} и вредности BISAP_{7д} скоринг система ($r=0.406$, $p<0.005$). Међусобне корелације вредности CRP_{72,7д}, мерених 72 сата и 7. дана од пријема имале су малу позитивну повезаност која није била значајна.

Између вредности PCT_{72,7д} и вредности BISAP_{72,7д} скоринг система је постојала статистички значајна велика позитивна повезаност након 72 сата ($r=0.572$, $p<0.001$) и 7. дана ($r=0.830$, $p<0.001$) по пријему. Међутим, позитивну статистички значајну повезаност средње и велике јачине показале су вредности PCT_{72,7д} у односу на вредности MEWS_{72,7д} скоринг систем мерене у обе временске тачке.

Статистички значајна позитивна повезаност средње и велике јачине је постојала између вредности CRP и вредности PCT у све четири тачке мерења, при чему је најјача повезаност измерена 48 сати након пријема ($r=0.562$, $p<0.001$) а најмања 7. дана ($r=0.320$, $p=0.030$).

6.9. Предиктори смртног исхода код болесника са АП 12 месеци након прве хоспитализације

Дугорочне последице које настају код болесника који су имали напад АП могу бити повезане са болестима других органа и система и нису у потпуности разјашњени. Најчешћи су гастроинтестинални симптоми, малапсорпција, рецидиви панкреатитиса, инсуфицијенција панкреаса који утичу на квалитет живота ових болесника. Четвртина свих болесника има тешку инсуфицијенцију панкреаса, посебно алкохолне етиологије а 15-30% болесника су дијабетичари или развију дијабетес у току 1-3 године након АП [215].

Смртни исходи код тешке форме акутног панкреатитиса јављају се код већине болесника у првих 14 дана услед инсуфицијенције органа или органских система. Док остали смртни исходи најчешће настају као компликација инфициране панкреасне некрозе често удружене са мултиплом органском дисфункцијом [216]. Постоје недвосмислени подаци који указују на вишеструку повезаност органске инсуфицијенције, маркера органске дисфункције и дугорочног преживљавања. Неке студије су утврдиле да више вредности скоринг система (Рансонов, Панкреас, BISAP) као и дужи боравак на одељењу интензивне неге могу бити предиктори смртног исхода код дугорочног преживљавања у униваријантним, али не и мултиваријантним анализама. Осим органске дисфункције и старост је била независни предиктор краћег преживљавања, не само због чињенице да је узрок смрти код старих особа различит, већ и због насталог функционалног инвалидитета и дисфункције органа и органских система услед критичне болести. Ланкиш и сар., су утврдили да су најчешћи узроци смртног исхода биле кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести. Етиологија АП има утицаја на болничко преживљавање али незнатни утицај на дугорочно преживљавање. Већи утицај има алкохол као етиолошки фактор услед инсуфицијенције егзокрине функције панкреаса и морфолошких промена на панкреасу, те је преживљавање болесника са АП повезаним са алкохолом краће у односу на болеснике са билијарним АП [217,218].

Наше истраживање једногодишњег преживљавања болесника са АП показало је да је време преживљавања статистички значајно краће код болесника који су имали сепсу, септични шок и тешку форму АП, који су били дуже на МВ и који су дуже лечени у ЈИЛ. Такође униваријантном анализом вредности CRP и PCT, повећане вредности PCT су се показале као статистички значајни предиктори смртног исхода у свим временским тачкама. Веће вредности израчунаваних скорова (BISAP, MEWS, Рансонов⁴⁸, APACHE, Панкреас₀) су се такође показале као статистички значајни предиктори смртног исхода. Дужина хоспитализације се није издвојила као статистички значајан предиктор смртног исхода.

..... **ЗАКЉУЧАК**

7. ЗАКЉУЧАК

1. Испитаници мушког пола су били нешто заступљенији у односу на испитанике женског пола али ова разлика није била статистички значајна.
2. Најчешћи узрок АП код болесника оба пола је била калкулоза жучне кесе, нешто чешће код жена него код мушкараца, док је алкохолизам био узрок АП само код мушкараца.
3. Највећи број болесника је био старосне доби од 66 до 75 година и није било статистички значајне повезаности између старосне доби и преживљавања.
4. Укупан морталитет је износио 16%. Већина болесника са леталним исходом је имала тешку форму АП.
5. Подједнак број болесника је имао благи и средње тежак облик АП (по 40% болесника), док је код 1/5 болесника дијагностикована тешка форма АП. Болесници млађе животне доби су чешће имали теже форме АП.
6. Највећи број болесника је имао прекомерну телесну тежину а чак сви болесници са смртним исходом су имали прекомерну ТТ тежину, били су гојазни или патолошки гојазни. Није било статистички значајне повезаности између вредности ВМІ и форми АП.
7. Компликације као што су некроза панкреаса или подвргавање болесника хируршкој интервенцији у некој од фаза лечења нису биле статистички значајне у односу на исход лечења. Међутим, компликације као што су сепса и септични шок су биле статистички значајно учесталије код болесника са смртним исходом.
8. За предвиђање сепсе/септичног шока као компликације статистички значај су имали сви одређивани скоринг системи у све четири тачке мерења.
9. За предвиђање плеуралне ефузије као компликације значајним су се показали Рансонов₄₈ и АРАСНЕ II₄₈ скоринг систем.
10. Статистички значајно веће вредности скоринг система у све четири временске тачке имали су болесници са смртним исходом.
11. Болесници са тешком формом АП у првих 48 сати су имали више вредности скоринг система у односу на болеснике са блажом формом, али је статистичку значајност показао само АРАСНЕ II₄₈.
12. Вредности MEWS_{0,48,72,7.д} и BISAP_{48,72 и7.д} су имали статистички значајно више вредности код болесника са тешком формом АП.
13. Болесници са тешком формом АП дуже су били на МВ и дуже су лечени у ЈИЛ.
14. Скоринг системи који су показали најбољу калибрацију када је у питању предвиђање развоја тешке форме АП су: MEWS_{7.д} и BISAP_{7.д}.
15. Вредности АРАСНЕ II скоринг система су статистички биле значајно веће код болесника који су имали смртни исход, тешку и умерено тешку форму АП, сепсу/септични шок, плеуралну ефузију и код болесника старијих од 65 година.
16. Најпоузданији за предвиђање тежине АП су били АРАСНЕ II_{0и48}. За предвиђање коначног исхода АРАСНЕ II₄₈ је био најпоузданији. Међутим, тестови калибрације у предвиђању смртог исхода и развоја тешке форме за АРАСНЕ II скоринг систем су показали осредњу калибрацију.
17. Вредности BISAP скоринг система ≥ 3 мерене у све четири временске тачке су биле значајно чешће код болесника који су имали смртни исход, тешку форму АП и који су као компликацију имали сепсу/септични шок.
18. BISAP скоринг систем је показао висок степен дискриминације у све четири тачке мерења за предвиђање смртог исхода, али су вредности BISAP₄₈ и

- BISAP₇₂ биле мање значајне у односу на вредности APACHE II, MEWS и Рансонов скоринг система.
19. Највећи степен дискриминације у погледу предвиђања тежине AP је показао BISAP₄₈, одмах после APACHE II_{0 и 48} скоринг система.
 20. Најбољу калибрацију тј. најмањи статистички значајан несклад између очекиваних и опсервираних смртних исхода су показали: BISAP₀, MEWS₇₂ и Панкреас₀ скоринг системи.
 21. Вредности MEWS скоринг система ≥ 5 су биле статистички значајно чешће код болесника који нису преживели, који су имали тешку форму AP и који су као компликацију имали сепсу/септични шок у све четири временске тачке мерења.
 22. Најбољи степен дискриминације за предвиђање морталитета су имале вредности MEWS_{0,72 и 7.д.} (AUROC 0.899; 0.854; 0.867).
 23. Предиктивна вредност MEWS скоринг система за предвиђање тешке форме AP је била осредња, мерена у све четири временске тачке.
 24. Значајно веће вредности PCT са наглим линеарним растом измерене су код болесника који су умрли, док се вредности PCT нису значајно разликовале код преживелих болесника. Вредности PCT код болесника са тешком формом болести су од дана пријема биле веће и нису се значајно мењале у осталим временским тачкама.
 25. Најбољи степен дискриминације за предвиђање исхода лечења имала је вредност PCT_{7.д.} (AUROC 0.709). Када је у питању предвиђање тежине AP вредности PCT мерене у све четири временске тачке су показале скоро једнак степен дискриминације AUROC од 0.635 до 0.686 и сличну сензитивност од 70 до 80%.
 26. Вредности PCT у све четири временске тачке су показале сличан степен дискриминације у предвиђању тешке форме AP као и следећи скоринг системи: APACHE II, BISAP и MEWS.
 27. Вредности CRP статистички се значајно не разликују у односу на форму AP. Међутим, код свих форми панкреатитиса постоји константни нагли раст вредности CRP који достиже максималну вредност након 72 сата, после тога долази до пада а најблажи пад вредности је код тешких форми AP.
 28. Најбољи степен калибрације када је у питању предвиђање развоја тешке форме AP показали су MEWS_{7.д.} и BISAP_{7.д.}. Најмањи статистички значајан несклад између очекиваних и опсервираних тешких форми AP имао је MEWS_{7.д.}
 29. Најбољи степен дискриминације (AUROC 0.753) за предвиђање исхода лечења имала је вредност CRP₀. За предвиђање тежине AP вредности CRP су показале скоро исти степен дискриминације у све четири тачке мерења са AUROC од 0.551 до 0.587 и биле су сличне вредностима скоринг система. Међутим сензитивност је 48 сати и 72 сата након пријема била максимална (100%).
 30. Након 48 сати од пријема скоринг системи су имали бољу прогностичку вредност за исход лечења у односу на PCT и CRP.
 31. Највећу позитивну повезаност нултог дана показале су вредности APACHE II₀ и Панкреас₀ скоринг систем док су најмањи степен корелације имале вредности APACHE II₀ и BISAP₀ скоринг систем.
 32. Најјачу позитивну повезаност 48 сати након пријема у болницу су показале вредности BISAP₄₈ и MEWS₄₈ скоринг система. Статистички значајну повезаност имале су вредности свих одређиваних скоринг система у односу на PCT₄₈. Најјача статистички значајна позитивна корелација постоји између вредности PCT₄₈ и MEWS₄₈ скоринг система. Осредња али значајна повезаност постоји између CRP₄₈ и APACHE II₄₈ као и CRP₄₈ и BISAP₄₈ скоринг система.

Најмања корелација, која није била значајна је нађена између CRP₄₈ и Рансоновог₄₈ скоринг система.

33. Најјача статистички значајна позитивна повезаност 72 сата и 7 дана након пријема постоји између вредности MEWS₇₂ и MEWS_{7д} и BISAP₇₂ и BISAP_{7д} скоринг система. Позитивна значајна повезаност средње јачине постоји између вредности CRP₇₂ и вредности BISAP₇₂ скоринг система након 72 сата и 7 дана од пријема.
34. Између вредности PCT_{72,7.д} и вредности BISAP_{72,7.д} скоринг система постоји статистички значајна позитивна повезаност 72 сата и 7 дана након пријема. Такође, јака значајна позитивна повезаност постоји између вредности PCT_{72,7.д} и вредности MEWS_{72,7.д} скоринг система али нешто нижих вредности у односу на BISAP_{72,7.д} скоринг систем.
35. Статистички значајна позитивна повезаност средње и велике јачине постоји између вредности CRP и вредности PCT у све четири тачке мерења, при чему је најјача повезаност након 48 сати, а најмања 7 дана након пријема.
36. Једногодишње преживљавање је статистички значајно краће код болесника који су као компликацију имали сепсу/септични шок, који су били гојазни и који су имали тешку форму АП.
37. Статистички значај за предвиђање морталитета након годину дана су имали сви скоринг системи, PCT_{48,72} и _{7.д.}, CRP_{7.д.}, дужина трајања МВ и дужина лечења у ЈИЛ.

..... **ЛИТЕРАТУРА**

8. ЛИТЕРАТУРА

- 1) Crockett SD, Wani S, Gardner TB et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018;154:1096–1101. doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032. PMID: 29409760
- 2) Bezmarević M, Micković S, Lekovski V i sar. Akutni pankreatitis: procena težine i ishoda, *Timočki medicinski glasnik, Glasilo Podružnice Srpskog lekarsko društva Zaječar*. 2011;36:93-102. ISSN 0350-2899.
- 3) Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS et al. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003. *Ann Epidemiol*. 2007;17:491–497. doi:10.1016/j.annepidem.2007.02.002. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17448682
- 4) Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systemic review. *Pancreas*. 2006;33:323–330. doi:10.1097/01.mpa.0000236733.31617.52. PMID: 17079934
- 5) Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17: 15-39. doi:10.1046/j.1440-1746.17.s1.2.x. PMID: 12000591
- 6) Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I et al. Epidemiology of acute pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the last ten years. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: 956149. DOI:10.1155/2013/956149. PMID: 23476641 PMCID: PMC3586513
- 7) Jakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 i 1989. *Gut*. 1993;34:1255-60. doi:10.1136/gut.34.9.1255. PMCID: PMC1375465 PMID: 8406164
- 8) Sand J, Välikoski A, Nordback I. The incidence of acute alcoholic pancreatitis follows the change in alcohol consumption in Finland. *Pancreatology* 2006;6:323-405.
- 9) UK Working Party on Acute Pancreatitis. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54:iii1–iii9. doi:10.1136/gut.2004.057026.
- 10) American College of Gastroenterology. Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400–1415. doi:10.1038/ajg.2013.218. published online 30 July 2013. PMID: 23896955
- 11) Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D et al. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;23:68-74. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.701 Epub 2015 Sep 16. PMID: 26384834
- 12) Johnson C, Lévy P. Detection of gallstones in acute pancreatitis: when and how? *Pancreatology*. 2010;10:27–32. doi:10.1159/000224147. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20299820
- 13) Moreau JA, Zinsmeister AR, Melton LJ et al. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:466:1988. DOI:10.1016/s0025-6196(12)65644-4. PMID: 3361956
- 14) Yadav D, O’Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1096–1103. doi:10.1038/ajg.2012.126. Epub 2012 May 22. PMID: 22613906.
- 15) Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D et al. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci*. 2001;46:2470–2474. doi:10.1023/a:1012332121574. PMID: 11713955
- 16) Gullo I, Migliori M, Olah A et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24:223–227. doi:10.1097/00006676-200204000-00003. PMID: 11893928
- 17) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:97–103. doi:10.1007/s11894-009-0016-4. PMID: 19281696

- 18) Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med.* 2001;40:368–375. doi:10.2169/internalmedicine.40.368. PMID: 11393404
- 19) Rebours V, Vullierme MP, Hentic O et al. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship. *Pancreas.* 2012;41:1219–1224. DOI:10.1097/MPA.0b013e31825de97d. PMID: 23086245
- 20) Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2005;23:247–254. doi:org/10.1159/000090172.
- 21) Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I et al. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. *Endoscopy.* 2002;34:286-92. doi:10.1055/s-2002-23630. PMID: 11932783
- 22) Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002; 56:652-6.
- 23) Evenson K, Carter RS. Acute pancreatitis. *Surgery.* 2013; 31:295–303
- 24) Tolstrup JS, Kristiansen L, Becker U et al. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169:603-9. doi:10.1001/archinternmed.2008.601. PMID: 19307524
- 25) Lindkvist B, Appelros S, Manjer J et al. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2008;8:63-70. doi: 10.1159/000114868. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18235217
- 26) Yadav D, Hawes RH, Brand RE et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009;169:1035-45. doi:10.1001/archinternmed.2009.125. PMID: 19506173 PMID: PMC6785300
- 27) Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N et al. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut* 2012; 61:262-7. doi:10.1136/gutjnl-2011-300566. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21836026
- 28) Majumder S, Gierisch JM, Bastian LA. The association of smoking and acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2015;44:540-6. doi:10.1097/MPA.0000000000000301. PMID: 25872130
- 29) Lugea A, Gerloff A, Su HY et al. The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells. *Gastroenterology.* 2017; 153:1674-1686. DOI:10.1053/j.gastro.2017.08.036 PMID: 28847752 PMID: PMC5705421
- 30) Yadav D. Reassessing the risk of pancreatitis with alcohol. *Pancreas.* 2016;45:781-782. doi:10.1097/MPA.0000000000000668. PMID: 27295528 PMID: PMC6609100
- 31) Conti Bellocchi MC, Campagnola P, Frulloni L. Drug-induced acute pancreatitis. *Pancreapedia* 2015. DOI: 10.3998/panc.2015.32.
- 32) Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas.* 1996;13:356–371. DOI:10.1097/00006676-199611000-00005. PMID: 8899796
- 33) Arya AK, Bhadada SK, Mukherjee S et al. Frequency & predictors of pancreatitis in symptomatic primary hyperparathyroidism. *Indian Journal of Medical Research* 2018;148:6,721-727. DOI:10.4103/ijmr.IJMR_353_16
- 34) Farmer RG, Winkelman EI, Brown HB et al. Hyperlipoproteinemia and pancreatitis. *Am J Med.* 1973;54:161–165. doi:10.1016/0002-9343(73)90219-2. PMID: 4685843
- 35) Toskes PP. Hyperlipidmic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19:783–791. PMID: 2269517
- 36) Giannini G, Valbonesi M, Morelli F et al. Hypertriglyceridemia: apheretic treatment. *Int J Artif Organs.* 2005;28:1018–24. DOI: 0.1177/039139880502801009. PMID: 16288440

- 37) Kyriakidis AV, Karydakakis P, Neofytou N et al. Plasmapheresis in the management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis: report of 5 cases. *Pancreatology*. 2005; 5: 201–4. doi:10.1159/000085272. Epub 2005 Apr 22. PMID: 15855816
- 38) Balachandra S, Virlos IT, King NK et al. Hyperlipidemia and outcome in acute pancreatitis. *Int J Clin Pract*. 2006;60:156–9. doi:10.1111/j.1742-1241.2005.00645.x. PMID: 16451286
- 39) Wolfe D , Kanji S, Yazdi F et al. Drug-induced pancreatitis: : A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS ONE* 2020 15(4): e0231883. doi:10.1371/journal.pone.0231883
- 40) Johnson JL, Loomis IB. A case of simvastatin-associated pancreatitis and review of statin-associated pancreatitis. *Pharmacotherapy*. 2012;26:414–22. doi:10.1592/phco.26.3.414.
- 41) Simpson WF, Adams DB, Metcalf JS et al. Nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors presenting as pancreatitis: report of four cases. *Pancreas*. 1988;3:223–231. doi:10.1097/00006676-198804000-00019. PMID: 3375232
- 42) Kohler H, Lankisch PG. Acute pancreatitis and hyperamylasaemia in pancreatic carcinoma. *Pancreas*. 1987;2:117–119. DOI:10.1097/00006676-198701000-00018. PMID: 2437571
- 43) Robertson JF, Imrie CW. Acute pancreatitis associated with carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg*. 1987;74:395–397. DOI:10.1002/bjs.1800740524.
- 44) Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:571–589, viii. DOI:10.1016/s0889-8553(05)70074-1. PMID: 10503137
- 45) Banks PA. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:S226–S230. doi:10.1067/mge.2002.129022. PMID: 12447272
- 46) DiMagno MJ, Dimagno EP. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:318–320. doi:10.1038/ajg.2011.430. PMID: 22306946 PMID: PMC3458421
- 47) Badalov N, Tenner S, Baillie J. Prevention and treatment of post-ERCP pancreatitis. *JOP* 2009;10:88–97. PMID: 19287099
- 48) Cote GA, Imperiale TF, Schmidt SE et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012;6:1502–1509. doi:org 10.1053/j.gastro.2012.09.006. PMID: 22982183
- 49) Steinberg WM, Chari ST, Forsmark CE et al. Controversies in clinical pancreatology: management of acute idiopathic recurrent pancreatitis. *Pancreas*. 2003;27:103–117 DOI:10.1097/00006676-200308000-00001. PMID: 12883257
- 50) Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical decisions during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2489–2494. DOI:10.1111/j.1572-0241.2004.40329.x. PMID: 15571599
- 51) Zdravković N. Akutni pancreatitis, Kragujevac, Fakultet medicinskih nauka univerziteta u Kragujevcu 2018, ISBN broj 978-86-7760-127-0.
- 52) Radosavljevic I , Milojevic A, Miljkovi J et al. Lack of PRSS1 and SPINK1 polymorphisms in Serbian acute pancreatitis patients. Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia. *Ser J Exp Clin Res*. 2015;16: 201-206. DOI: 10.1515/SJECR□2015□0026

- 53) Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nut.* 2003;37:591-595. doi:10.1097/00005176-200311000-00017. PMID: 14581803
- 54) Minen F, De Cunto A, Martelossi S et al. Acute and recurrent pancreatitis in children: exploring etiological factors. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1501-4. doi:10.3109/00365521.2012.729084.
- 55) Al-Haddad M, Wallace MB. Diagnostic approach to patients with acute idiopathic pancreatitis, what should be done? *WJG* 2008;14:1007–1010. Published online Feb 21, 2008. doi:10.3748/wjg.14.1007
- 56) Schmidt J, KlAr E. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. *Ther Umsch.* 1996;53:322-332. PMID: 8685849
- 57) daSilva S, Rocha M, Pinto-de-Sousa J. Acute pancreatitis etiology investigation: A workup algorithm proposal. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24:129-136. doi.org/10.1159/000452692
- 58) Kloppel G. Pathology of severe acute pancreatitis. In: Bradley EL, III, eds. *Acute pancreatitis: Diagnosis and therapy.* New York, NY: Raven 1994; 35-46
- 59) Malfertheiner P, Dominguez-Munoz JE. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1993; 14:1-8. doi:10.1007/BF02795224. Medline PMID: 8409572
- 60) Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89:S78-S85. Medline PMID: 8048417
- 61) Agarwal N, Pitchumoni CS. Assessment of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86:1385-1391. PMID: 1928029
- 62) Heath D, Wilson C, Gudgeon AM et al. Trypsinogen activation peptides (TAP) concentrations in the peritoneal fluid of patients with acute pancreatitis and their relation to the presence of histologically confirmed pancreatic necrosis. *Gut.* 1994;35:1311-1215. doi:10.1136/gut.35.9.1311. PMID: 7525422
- 63) Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A et al. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut.* 1987; 28:764-771. doi:10.1136/gut.28.6.764.
- 64) Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P et al. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas.* 1991; 6:253-259. DOI:10.1097/00006676-199105000-00001. PMID: 1713669
- 65) Wilson C, Heads A, Shenkin A et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1989;76:177-181. doi:10.1002/bjs.1800760224. PMID: 2467718
- 66) Gross V, Leser HG, Heinisch A et al. Inflammatory mediators and cytokines: new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1993;40:522-531. PMID: 7509768
- 67) Yan XB, Shen DC. Overview and prospect of serum markers for early prediction of severity of acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi.* 2020; 28(16): 796-801
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i16/796.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i16.796>
- 68) Denham W, Norman J. The potential role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis. *Surg Clin North Am.* 1999;79:767-781. doi:10.1016/s0039-6109(05)70042-6. PMID: 10470326
- 69) Fernandez-Cruz L, Sabater L, Gilbert R et al. Native and graft pancreatitis following combined pancreas-renal transplantation. *Br J Surg.* 1993;80:1429-1432 doi:10.1002/bjs.1800801125. doi: 10.1002/bjs.1800801125. PMID: 7504566

- 70) Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:377-386. Medline PMID: 9068455
- 71) Beger HG, Rau B, Mayer J et al. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg.* 1997; 21(2):130-135. DOI:10.1007/s002689900204. PMID: 8995067 CrossRef, Medline
- 72) Bone RC. Immunologic dissonance: a Continuing evolution in our understanding of te systemic inflammatory response syndrome(SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome(MODS).*AnnInter Med.* 1996;125:680-7. doi:10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009. PMID: 8849154
- 73) V. Bumbaširević i sar. Prevencija I lečenje organskih oštećenja u toku akutnog pankreatitisa. *ACI Vol I. UDK616.37-002-089-084.Str 115-122GOD.2003*
- 74) Soriano F, Rios C.S. E. Molecular biology of acute pancreatitis. In: Luis Rodrigo. *Acute Pancreatitis. InTech Croatia; 2011.p.109-117.*
- 75) Chen X. Protein composition and biogenesis of the pancreatic zymogen granules. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base.* 2018. DOI:10.3998/panc.2018.16.
- 76) Gukovskaya AS, Gukovskay I, Zaninovic V et al. Pancreatic acinal cells produce, release, and respond totumor necrosis factor alpha: role in regulating cell death and pancreatitis. *J Clin Invest.* 1997;100:1853-62. doi:10.1172/JCI119714. PMCID: PMC508372 PMID: 9312187
- 77) Uhlmann D. Microcirculatory Disturbances in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis. In: Luis Rodrigo. *Acute Pancreatitis. InTech Croatia; 2011.p.141-171.*
- 78) García M, Julián J Calvo. Cardiocirculatory pathophysiological mechanisms in severe acute pancreatitis *WJGPT* 2010;1:9–14. doi:10.4292/wjgpt.v1.i1.9. PMCID: PMC3091142 PMID: 21577289
- 79) Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379–400. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x. PMID: 17032204
- 80) Uhl W, Warshaw A, Imrie C et al. IAP Guidelines for the surgical management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2002;2:565–73. doi:10.1159/000071269. PMID: 12435871
- 81) Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2004;126:715–23. doi:10.1053/j.gastro.2003.12.006. PMID: 14988825
- 82) Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG et al. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007;28:371–83. doi:10.1053/j.sult.2007.06.002. PMID: 17970553
- 83) 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. doi:10.1148/radiology.213.3.r99dc17831. PMID: 10580962
- 84) 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. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.066. PMID: 17484893
- 85) Tipnis NA, Dua KS, Werlin SL. A retrospective assessment of magnetic resonance cholangiopancreatography in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:59–64. doi:10.1097/01.mpg.0000304455.76928.0e. PMID: 18162835
- 86) Morgan DE. Imaging of acute pancreatitis and its complications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1077–85. doi:10.1016/j.cgh.2008.07.012. Epub 2008 Aug 3 PMID: 18928934

- 87) Bradley EL. A clinically based classification system of acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1993;128:586–590. doi:10.1001/archsurg.1993.01420170122019.
- 88) Sarr MG. 2012 revision of the Atlanta Classification of acute pancreatitis. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123:118-124. doi:10.20452/pamw.1627. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23396317
- 89) Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:1098–103. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.026. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21893128
- 90) Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102–111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23100216
- 91) Vege SS, Gardner TB, Chari ST et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include “moderately severe acute pancreatitis”. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:710–15. doi:10.1038/ajg.2008.77. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19262525
- 92) Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut.* 2004;53:1340–4. doi:10.1136/gut.2004.039883. PMCID: PMC1774183 PMID: 15306596
- 93) Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med.* 1997;25:1789–95. doi:10.1097/00003246-199711000-00014. PMID: 9366759
- 94) McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2004;91:1243–4. doi:10.1002/bjs.4750. PMID: 15382103 [CrossRef][Medline][Web of Science]Google Scholar
- 95) Renner IG, Savage WT, Pantoja JL et al. Death due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci.* 1995;30:1005–18. doi:10.1007/BF01308298 PMID: 3896700 Google Scholar
- 96) Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019;367:l6227. doi:doi.org/10.1136/bmj.l6227. Published 02 December 2019
- 97) Blum T, Maisonneuve P, Lowenfels AB et al. Fatal outcome in acute pancreatitis: its occurrence and early prediction. *Pancreatol.* 2001;1:237–41. doi:10.1159/000055817. PMID: 12120201
- 98) Buter A, Imrie CW, Carter CR et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298–302. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.02025.x. PMID: 11872053
- 99) van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology.* 2011;141:1254–63. doi:10.1053/j.gastro.2011.06.073. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21741922
- 100) Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986;91:433–8. doi:10.1016/0016-5085(86)90579-2.
- 101) van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ et al. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis (PANTER trial). *N Engl J Med.* 2010;362:1491–502. doi:10.1056/NEJMoa0908821. PMID: 20410514

- 102) Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:813–20. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.010. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20540942
- 103) Singh VK, Wu UB, Thomas LB et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and Hepatology*. 2009;(7):11:1247–1251. doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.012. Epub 2009 Aug 15. PMID: 19686869
- 104) Lin RY, Astiz ME, Saxon JC et al. Relationships between plasma cytokine concentrations and leukocyte functional antigen expression in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 1994;22(10):1595-1602. PMID;7924371
- 105) Astiz M, Saha D, Lustbader D et al. Monocyte response to bacterial toxins, expression of cell surface receptors, and release of anti-inflammatory cytokines during sepsis. *J Lab Clin Med*. 1996;128(6):594-600. doi:10.1016/S0022- 2143(96)90132-8. PMID: 8960643
- 106) Landelle C, Lepape A, Voirin N et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med*. 2010;36(11):1859-1866. doi:10.1007/s00134-010-1962-x. Epub 2010 Jul 23. PMID: 20652682
- 107) Marshall JC, Cook DJ, Christou NV et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23:1638–1652 doi:10.1097/00003246-199510000-00007. PMID: 7587228
- 108) Petrov MS, Windsor JA. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make sense? *Am J Gastroenterol*. 2010;105:74–6. doi:10.1038/ajg.2009.597. Epub 2009 Oct 20. PMID: 19844203
- 109) McKay CJ, Buter A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3:111–4. doi:10.1159/000070078. PMID: 12748419
- 110) Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):738–44. doi:10.1002/bjs.5290. PMID: 16671062
- 111) Lytras D, Manes K, Triantopoulou C et al. Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:249–54. doi:10.1097/MPA.0b013e31815acb2c. PMID: 18362837
- 112) Spanier BWM, Nio Y, van der Hulst RWN et al. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study. *Pancreatology*. 2010;10:222–8. doi:10.1159/000243731. Epub 2010 May 17. PMID: 20484959
- 113) Perez A, Whang EE, Brooks DC et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. 2002;25:229–33. doi:10.1097/00006676-200210000-00003. PMID: 12370532
- 114) Tenner S, Sica G, Hughes M et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997;113:899–903. doi:10.1016/s0016-5085(97)70185-9. PMID: 9287982
- 115) Lankisch PG, Mahlke R, Blum T et al. Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2081–2085. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03966.x. PMID: 11467635
- 116) Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New serum markers for the detection of severe acute pancreatitis in humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:162–170. doi:10.1164/ajrccm.164.1.2008026. PMID: 11435255

- 117) Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med.* 2005;25:17–37. doi:10.1016/j.cll.2004.12.003. PMID: 15749230
- 118) Brown A, Orav J, Banks PA. Hemoconcentration Is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2000;20(4):367-72. DOI:10.1097/00006676-200005000-00005. PMID: 10824690
- 119) Clavien PA, Robert J, Meyer P et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination. *Ann Surg.* 1989;210:614–620. doi:10.1097/00006658-198911000-00008. PMCID: PMC1357795 PMID: 2479346
- 120) Winslet M, Hall C, London NJ. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut.* 1992;33:982–986. doi:10.1136/gut.33.7.982. PMCID: PMC1379418 PMID: 1379569
- 121) Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1309–18. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05766.x. PMID: 12094843
- 122) Spechler SJ, Dalton JW, Robbins AH et al. Prevalence of normal serum amylase levels in patients with acute alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:865–9. doi:10.1007/BF01317034. PMID: 6193932
- 123) Steinberg WM, Nauck AM, Zinman Z et al. LEADER 3—Lipase and amylase activity in subjects with Type 2 Diabetes. Baseline Data From Over 9000 Subjects in the LEADER. *Pancreas.* 2014;43(8):1223–1231. doi:10.1097/MPA.0000000000000229. PMCID: PMC4206347 PMID: 25275271
- 124) Shah AM, Eddi R, Kothari ST et al. Acute pancreatitis with normal serum lipase: a case series. *JOP.* 2010;11:369–372. PMID: 20601812
- 125) Vucelic B et al. Gastroenterologija i hepatologija. *Med naklada Zagreb* 2002
- 126) Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: Current concepts in pancreatitis. *Pancreatol.* 2001;1:356–62. doi:10.1159/000055834. PMID: 12120214
- 127) Hedstrom J, Kempainen E, Andersen J et al. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1- antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):424–30. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03457.x. PMID: 11232685
- 128) Mayer JM, Raraty M, Slavin J et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:163–71 doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01972.x.
- 129) Frigerio I. et al. The role of procalcitonin in predicting complications and prognosis in severe acute pancreatitis prospective European Trial. *J Pancreas.* 2004;5(5):41
- 130) Bezmarevic M, Kostic Z, Jovanovic M i sar. Procalcitonin and BISAP score versus C-reactive protein and APACHE II score in early assessment of severity and outcome of acute pancreatitis. *Vojnosanitetski pregled.* 2012;69:425-431. DOI:10.2298/VSP1205425B. PMID: 22764546
- 131) Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg.* 2007;245:745–54. doi:10.1097/01.sla.0000252443.22360.46. PMID: 17457167 PMCID: PMC1877072
- 132) Stimac D, Fistic E, Milic S i sar. Prognostic values of IL-6, IL-8, and IL-10 in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 209–12. doi:10.1097/00004836-200603000-00007. PMID: 16633121

- 133) Yang WQ, Yang Q, Chen WJ et al. Low FT3 is a valuable predictor of severe acute pancreatitis in the emergency department. *J Dig Dis.* 2018;19:431-438. doi:10.1111/1751-2980.12609. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29802762
- 134) Silva-Vaz P, Abrantes MA, Branco CM et al. Multifactorial scores and biomarkers of prognosis of acute pancreatitis: Applications to research and practice. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(1):338. doi:10.3390/ijms21010338. PMCID: PMC6982212 PMID: 31947993
- 135) Szentesi, A, Parniczky A, Vincze A et al. Multiple hits in acute pancreatitis: Components of metabolic syndrome synergize each other's deteriorating effects. *Front Physiol* 2019;10: 1202 doi:10.3389/fphys.2019.01202. PMCID: PMC6763590 PMID: 31620021[CrossRef] [PubMed]
- 136) Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006;332:1072. doi:10.1136/bmj.332.7549.1072.
- 137) Čolović R. *Hirurgija pankreasa.* Beograd 1998
- 138) Braunwald E i sar. *Harissonova načela interne medicine.* Knj. 2. Beograd 2004.
- 139) Trout AT, Elsayes KM, Ellis JH et al. Imaging of acute pancreatitis: prognostic value of computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:485-95 doi:10.1097/RCT.0b013e3181d344ca. PMID: 20657214
- 140) Bollen TL, Singh VK, Maurer R et al. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:612–19. doi:10.1038/ajg.2011.438. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22186977
- 141) Isenmann R, Buchler M, Uhl W et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas.* 1993;8:358–61. PMID: 8483878
- 142) Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ et al. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174:331–6. doi:10.1148/radiology.174.2.2296641. PMID: 2296641
- 143) Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009;96:267–73. DOI:10.1002/bjs.6447. PMID: 19125434
- 144) Banks PA, Gerzof SG, Langevin RE et al. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol.* 1995;18:265–70. doi:10.1007/BF02784951. PMID: 8708399
- 145) Arvanitakis M, Koustiani G, Gantzarou A et al. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging—A comparative study. *Dig Liver Dis.* 2007;39:473–82. doi:10.1016/j.dld.2007.01.015. Epub 2007 Mar 23.
- 146) Stimac D, Miletic D, Radic M et al. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:997–1004 doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01164.x. Epub 2007 Mar 22. PMID: 17378903
- 147) McMahan MJ, Playforth MJ, Pickforth IR. A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1980;67:22–5. doi:10.1002/bjs.1800670107.
- 148) Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet.* 1985;326:403–7. doi:10.1016/s0140-6736(85)92733-3.
- 149) Mayer AD, McMahan MJ, Corfield AP et al. Controlled clinical trial of peritoneal lavage for the treatment of severe acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1985;312:399–404. doi:10.1056/NEJM198502143120703. PMID: 2578610

- 150) Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:27. doi:10.1186/s13017-019-0247-0.
- 151) Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: A compendium. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18:220–228. doi: 10.4103/0972-5229.130573. PMID: 24872651 PMCID: PMC4033855
- 152) Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1974 Jul;139:69-81. PubMed PMID: 4834279.
- 153) Chatila TA, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *WJCC.* 2019;7:1006-1020. doi:10.12998/wjcc.v7.i9.1006. PMID: 31123673 PMCID: PMC6511926
- 154) Imrie CW. Prognosis of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir.* 1995;66:187-9. PMID: 7668494
- 155) Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC. A single-center double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1978;65:337-41. doi:10.1002/bjs.1800650514. PMID: 348250
- 156) Lankisch PG, Warnecke B, Bruns D et al. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas.* 2002;24:217–22. doi:10.1097/00006676-200204000-00002. PMID: 11893927
- 157) Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 1999;86:1020–4. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01176.x.
- 158) Le Mee J, Paye F, Sauvanet A et al. Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch Surg.* 2001;136:1386–90. doi:10.1001/archsurg.136.12.1386.
- 159) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-84. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544
- 160) Gennarelli TA, Champion HR, Copes WS et al. Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *J Trauma.* 1994;37:962-968. doi:10.1097/00005373-199412000-00016. PMID: 7996612
- 161) Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP et al. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9:591-7. doi:10.1097/00003246-198108000-00008. PMID: 7261642
- 162) Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006;34:1297310. doi:10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0. PMID: 16540951
- 163) Wu BU, Johannes RS, Sun X et al. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008;57:1698–703. doi:10.1136/gut.2008.152702. Epub 2008 Jun 2. PMID: 18519429
- 164) Guzmán CE, Teves MP, Salgado ME. Bisap-O: obesity included in score BISAP to improve prediction of severity in acute pancreatitis. *Rev Gastroenterol Peru.* 2012;32:251–256. PMID: 23128944
- 165) Banday IA, Gattoo I, Khan AM et al. Modified computed tomography severity index for evaluation of acute pancreatitis and its correlation with clinical outcome: A tertiary care hospital based observational study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:TC01-5. doi:10.7860/JCDR/2015/14824.6368. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26436014 PMCID: PMC4576607

- 166) Goldhill DR, McNarry AF. Physiological abnormalities in early warning scores are related to mortality in adult inpatients. *Br J Anaesth.* 2004;92:882-4. doi:10.1093/bja/ae113. Epub 2004 Apr 2. PMID: 15064245
- 167) Skrifvars M, Nurmi J, Ikola K et al. Reduced survival following resuscitation in patients with documented clinically abnormal observations prior to in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2006;70:215-222. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.01.002. Epub 2006 Jun 27. PMID: 16806644
- 168) Garcea G, Jackson B, Pattenden CJ et al. Early warning scores predict outcome in acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:1008–1015. doi:10.1016/j.gassur.2006.03.008.
- 169) Subbe CP, Kruger M, Rutherford P. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2001;94:521–526. doi:10.1093/qjmed/94.10.521.
- 170) Dobszai D, Matrai P, Gyongyi Z et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *WJG.* 2019;25:729–743. doi:10.3748/wjg.v25.i6.729. Published online Feb 14, 2019.
- 171) Johnson CD, Toh SKC, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2004;4:1-6. doi:10.1159/000077021. Epub 2004 Feb 24. PMID: 14988652
- 172) Mann DV, Hershman MJ, Hittinger R et al. Multicentre audit of death from acute pancreatitis. *BrJSurg.* 1994;81:890–893. doi:10.1002/bjs.1800810632. PMID: 8044613
- 173) Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol.* 2000;28:91–95. doi: 10.1385/IJGC:28:2:091.
- 174) Ridley S. Severity of illness scoring systems and performance appraisal. *Anaesthesia* 1998;53:1185-94. doi:10.1046/j.1365-2044.1998.00615.x.
- 175) Lemeshow S, Le Gall JR. Modelling the severity of illness of ICU patients: a systems update. *JAMA.* 1994;272:1049-55. PMID: 8089888
- 176) Madhu PC, Reddy DV. A comparison of the Ranson score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *International Journal of Science and Research (IJSR).* 2016;5(11):1308-1313. ISSN (Online): 2319-7064 www.ijsr.net
- 177) Zhu Y, Pan X, Zeng H et al. A Study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-year period. *Pancreas.* 2017;46:504-509. doi:10.1097/MPA.0000000000000776. PMID: 28196012
- 178) Koziel D, Gluszek-Osuch M, Suliga E et al. Elderly persons with acute pancreatitis – specifics of the clinical course of the disease. *Clin Interv Aging.* 2019;14:33-41. doi.org/10.2147/CIA.S188520. Published online 2018 Dec 21. PMID: 30613137
- 179) Koziel D, Głuszek S. Epidemiology of acute pancreatitis in Poland – selected problems. *Medical Studies/Studia Medyczne.* 2016;32:1–3. DOI:10.5114/ms.2016.58798
- 180) Xin MJ, Chen H, Luo B et al. Severe acute pancreatitis in the elderly: Etiology and clinical characteristics. *WJG.* 2008;14(16):2517–2521. Published online 2008 Apr 28. doi:10.3748/wjg.14.2517. PMID: 18442198
- 181) Gullo L, Migliori M, Oláh A. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas.* 2002;24:223-7. DOI:10.1097/00006676-200204000-00003. PMID: 11893928
- 182) Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:1972-1981. DOI:10.1056/NEJMra1505202. PMID: 28177868

- 183) Kim HG, Han J. Obesity and pancreatic diseases. *Korean J Gastroenterol.* 2012;59:35-9. doi:10.4166/kjg.2012.59.1.35. PMID: 22289952
- 184) Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223:603-13. DOI:10.1148/radiol.2233010680
- 185) Boumitri C, Brown E, and Kahaleh M. Necrotizing pancreatitis: current management and therapies. *Clin Endosc.* 2017;50: 357-365. Epub 2017 May 16. doi:10.5946/ce.2016.152. PMID: 28516758 PMID: PMC5565044
- 186) Tenner S, Baillie J, DeWitt J et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1400–1415. doi:10.1038/ajg.2013.218. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23896955
- 187) Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13:e1–e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063. PMID: 24054878
- 188) Cho HJ, Kim TN, Chung HH et al. Comparison of scoring systems in predicting the severity of acute pancreatitis. *WJG.* 2015;21:2387–2394. doi:10.3748/wjg.v21.i8.2387. Published online 2015 Feb 28. PMID: PMC4342915 PMID: 25741146
- 189) Yang L, Liu J, Xing Y et al. Comparison of BISAP, Ranson, MCTSI, and APACHE II in predicting Severity and prognoses of hyperlipidemic acute pancreatitis in chinese patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1834256. doi:10.1155/2016/1834256. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27882045 PMID: PMC5110880
- 190) Kumar AH and Singh GM. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2018;6:127–131. doi:10.1093/gastro/gox029 Published online 2017 Jul 28. PMID: PMC5952961 PMID: 29780601
- 191) Khanna AK, Meher S, Prakash S et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and procalcitonin in predicting severity, organ failure, pancreatic necrosis, and mortality in acute pancreatitis. *HPB Surg.* 2013;2013: 367581. doi.org/10.1155/2013/367581. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24204087 PMID: PMC3800571
- 192) Papachristou GI, Muddana V, Yadav D et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:435–441;quiz 442. doi:10.1038/ajg.2009.622. Epub 2009 Oct 27 PMID: 19861954
- 193) Carina L, Almeida N. Predicting severity in acute pancreatitis: a never-ending quest... *GE Port J Gastroenterol.* 2019;26:232–234. doi.org/10.1159/000499680.
- 194) Mounzer R, Langmead CJ, Wu BU et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2012;142:1476–148;quiz e15-6. doi:10.1053/j.gastro.2012.03.005. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22425589
- 195) Vasudevan S, Goswami P, Sonika U et al. Comparison of various scoring systems and biochemical markers in predicting the outcome in acute pancreatitis. *Pancreas.* 2018;47:65–71. DOI:10.1097/mpa.0000000000000957. PMID: 29215536
- 196) Ye JF, Zhao YX, Ju J et al. Building and verifying a severity prediction model of acute pancreatitis (AP) based on BISAP, MEWS and routine test indexes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41:585-591. doi:10.1016/j.clinre.2016.11.013. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28918932
- 197) Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis - A prospective observational study. *Int J Surg.* 2018;54:76-81.

- doi:10.1016/j.ijvsu.2018.04.026. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29684670
- 198) Singh VK, Wu BU, Bollen TL et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:966-71. doi:10.1038/ajg.2009.28. Epub 2009 Mar 17. PMID: 19293787
- 199) Arif A, Jaleel F, Rashid K. Accuracy of BISAP score in prediction of severe acute pancreatitis. *Pak J Med Sci*. 2019;35:1008-1012. doi:10.12669/pjms.35.4.1286. PMID: 31372133 PMCID: PMC6659069 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 200) Yadav J, Yadav SK, Kumar S et al. Predicting morbidity and mortality in acute pancreatitis in an Indian population: a comparative study of the BISAP score, Ranson's score and CT severity index. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016;4:216-20. doi:10.1093/gastro/gov009. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25733696 PMCID: PMC4976677
- 201) Smith GB, Prytherch DR, Meredith P et al. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84:465–470. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.12.016. Epub 2013 Jan 4. PMID: 23295778
- 202) Jones M. NEWSDIG: National early warning score development and implementation group. *Clin Med (Lond)*. 2012;12:501–503. doi:10.7861/clinmedicine.12-6-501. PMCID: PMC5922584 PMID: 23342400
- 203) Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. London: Royal College of Physicians. 2012. ISBN 978-1-86016-471-2.
- 204) Jones JM, Neal PC, Sing NW et al. Early warning score independently predicts adverse outcome and mortality in patients with acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2017; 402: 811–819. doi:10.1007/s00423-017-1581-x. PMCID: PMC5506178 PMID: 28434059
- 205) Garcea G, Jackson B, Pattenden CJ et al. Progression of early warning scores (EWS) in patients with acute pancreatitis: a re-evaluation of a retrospective cohort of patients. *Postgrad Med J*. 2008;84(991):271-5. doi:10.1136/pgmj.2007.066316. PMID: 18508985
- 206) Suppiah A, Malde D, Arab T et al. The Modified Early Warning Score (MEWS): an instant physiological prognostic indicator of poor outcome in acute pancreatitis. *JOP (Online)*. 2014;15:569-576. DOI:10.6092/1590-8577/2829. PMID: 25435572
- 207) Sproston NR and Ashworth JJ. Role of C-Reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018; 9: 754. Published online 2018 Apr 13. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.eCollection2018. PMCID: PMC5908901 PMID: 29706967
- 208) Dias BH, Rozario AP, Olakkengil SA et al. Procalcitonin strip test as an independent predictor in acute pancreatitis. *Indian J. Surg*. 2015;77:1012–1017. doi:10.1007/s12262-014-1112-8.
- 209) Kumar S, Jalan A, Patowary BN et al. To access the role of serum procalcitonin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Kathmandu Univ Med J*. 2017;15(57):19-24. PMID: 29446357
- 210) Kim GB, Hwan NM, Heon RC et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. *KJIM*. 2013;28:322-329. DOI:10.3904/kjim.2013.28.3.322. Epub 2013 May 1. PMCID: PMC3654130 PMID: 23682226.

- 211) Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM et al. C-Reactive protein at 24 hours after hospital admission may have relevant prognostic accuracy in acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22:198–203. doi:10.1016/j.jpge.2015.03.002. eCollection Sep-Oct 2015. PMID: PMC5580176 PMID: 28868408
- 212) Woo SM, Noh MH, Kim BG et al. Comparison of Serum Procalcitonin with Ranson, APACHE-II, Glasgow and Balthazar CT Severity Index Scores in predicting severity of acute pancreatitis. *KJG*. 2011;58:31-37. doi.org/10.4166/kjg.2011.58.1.31 PMID: 21778801
- 213) Macura R. OSNOVE STATISTIKE, BLC & Besjeda, Banja Luka 2019
- 214) Zheng J, Zhang J, Gao J. Early evaluations of BISAP plus C-reactive protein in predicting the severity of acute pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95:925-928 PMID: 26081056
- 215) Husu HL, Leppäniemi AK, Lehtonen TM et al. Short- and long-term survival after severe acute pancreatitis: A retrospective 17 years' cohort study from a single center. *J Crit Care* 2019 Oct;53:81-86. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.001. Epub 2019 Jun 4.
- 216) Carnovaele A., Gorgio Rabiti P., Manes G., Esposito P., Pacelli L., Uomo G., Mortality in Acute Pancreatitis: Is It an Early or a Late Event? *JOP. J Pancreas (Online)* 2005; 6(5):438-444
- 217) Lankisch PG, Breuer N., Bruns A., et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol*;2009 Nov;104(11):2797-805; quiz 2806. doi: 10.1038/ajg.2009.405. Epub 2009 Jul 14.
- 218) Halonen IK, Pettilä V, Leppäniemi AK et al. Long-term health-related quality of life in survivors of severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med*; 2003 May;29(5):782-6. doi: 10.1007/s00134-003-1700-8. Epub 2003 Apr 9.

БИОГРАФИЈА

Прим. Др Оливера Маринковић

olivera.marinkovic67@gmail.com

Tel: 063/8181876

Рођена је 08.02.1967. у Приштини где је завршила основну и средњу школу и 1985. године уписала Медицински факултет у Приштини на ком је дипломирала 1991. Специјализацију из анестезиологије са реаниматологијом уписала је 1992. године на Медицинском факултету у Београду и 1996. године положила са одличном оценом. У периоду од 1996.-2001. године радила је на Клиници за Оропедију са Трауматологијом КБЦ Приштина, као начелник одељења анестезије. Од 2001. године стално је запослена у Служби анестезије, интензивне терапије и терапије бола КБЦ Бежанијска коса у Београду где и даље ради. У периоду од 2012.-2014. налазила се на месту шефа одсека за анестезију а од 2014.-2018. начелника одељења анестезије. Академске докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписала је 2008. а усмени докторски испит положила 2010. године. Октобра месеца 2017. стекла је звање Примаријуса.

Објавила је 2 ауторска, 13 коауторских радова у целини као и 44 рада у изводу (резиме, постер). Коаутор је и једног поглавља у уџбенику из анестезије.

Учествовала је као предавач на више семинара у оквиру КМЕ у својој установи, као и у више европских мултицентричних студија из области анестезије.

Члан је Удружења анестезиолога и реаниматолога Србије, члан председништва Анестезиолошке секције - Српског лекарског друштва, Европског удружења анестезиолога, члан друштва лекара ургентне медицине. Добитник је Захвалнице Српског лекарског друштва, Секције за анестезиологију, интензивну терапију и терапију бола за 2022. годину.

Библиографија

1) **Olivera Marinkovic**, Sladjana Trpkovic, Ana Sekulic, Aleksandra Ilic, Aleksandar Pavlovic, Barbara Loboda, Vesna Grbovic, Zeljko Todorovic, Stefan Simovic, Natasa Zdravkovic. The importance of using inflammatory biomarkers and scoring systems in the early assessment of the severity and outcome of acute pancreatitis treatment. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research 2022; 79 (5); DOI:10.32383/appdr/158169

2) **Olivera Marinkovic**, Slađana Trpkovic, Ana Sekulic, Aleksandra Ilic, Natasa Zdravkovic, Aleksandar Pavlovic, Barbara Loboda. Oxid comparative Analysis of the Significance of BISAP and MEWS Score for an Early Assessment of Illness Severity and Treatment Outcome of Acute Pancreatitis. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. Sciendo. 2019; Published online: Aug 2019 DOI: 10.2478/sjecr-2019-0013 M51

3) Ana D. Sekulic, Sladjana V. Trpkovic, Aleksandar P. Pavlovic, **Olivera M. Marinkovic**, Aleksandra N. Ilic. Scoring Systems in Assessing Survival of Critically Ill ICU Patients. e-ISSN 1643-3750. Med Sci Monit, 2015; 21: 2621-2629 DOI:10.12659/MSM.894153. M23

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

Procena kliničnog značaja numerično
hidrovnih sistema za procenu težine bolesti
i ishoda lečenja bolesnika sa akutnim porokom srca,

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

у Београду, 20.12.2022 године.

Доктор медицине Оливера
потпис аутора

Образац 2

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

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

Процена хитног значаја динамично водумт система
за процену тине болести и ishoda лечења
болести са аутомним парцијалним

истоветне.

у Београд, 20.12.2007 године,

Дарина Милевић
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марићковић М. Оливера,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Процена ефикасног значаја инверзно везаних система за процену тежине болести и исподу лечења болесника са аутизмом поредом хронично

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

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

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

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

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

у Београд 20.12.2022 године.


потпис аутора

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