

# Pankreatitis u djece

---

**Diminić, Roberto**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:200592>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Roberto Diminić

PANKREATITIS U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Roberto Diminić

PANKREATITIS U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

2. Doc. dr. sc. Kristina Lah-Tomulić, dr. med.

3. Doc.dr.sc. Ana Bosak Veršić, dr. med

Rad sadrži 48 stranica, 80 literaturnih navoda.

## Zahvale

Na samom početku želim se najiskrenije zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Ani Milardović na nesebičnoj pomoći, motivaciji i podršci, već od prve vježbe na pedijatriji, pa kroz cijelo vrijeme stručnog vodstva pri pisanju ovog rada. Uz takvu mentoricu nemoguće je ne zavoljeti pedijatriju, ali i cijelu medicinu. Ponosan sam i sretan što sam imao prilike zaokružiti ovaj dio školovanja uz Vas.

Ne bih ni imao priliku biti na ovom mjestu, da tu nije bilo moje obitelji. Zahvaljujem se roditeljima i mojoj sestri na podršci tijekom čitavih 6 godina. Bili su tu u sretnim i onim manje sretnim danima i pomogli mi da savladam mnoge izazove. Hvala prije svega na strpljenju i povjerenju koje ste pružili. Hvala na ohrabrenjima i prizemljenjima kada je to bilo potrebno.

Najiskrenije hvala mojoj MEDRI obitelji bez koje sva ova muka i trud ne bi imao smisla. Hvala im što su svakodnevno stajali uz mene, dijelili svaki osmijeh, tugu i stvorili nebrojene uspomene. Ne mogu biti ponosniji na svoju fantastičnu četvorku koji su prije svega predivni ljudi, prijatelji a siguran sam u budućnosti i kolege za poželjeti. Zahvala i svim ostalim kolegama koji su uljepšavali svakodnevicu mog studiranja.

Lijepa riječi svim mojim prijateljima izvan okvira fakulteta koji su vjerno pratili svaki trenutak. Zahvaljujući njihovom nesebičnom interesu oni su danas “doktori” amateri. Hvala što ste bili vječna podrška, ali i potrebna distrkacija od fakultetskih priča i obaveza. Imati ovakav tim pored sebe sve ove godine zasigurno garantira uspjehom.

Posebno hvala i mojoj "GIARDIN" obitelji koji su me prije svega naučili radnim navikama i obavezama. Hvala im što su me naučili svemu onome što fakultet ne može i što su uvijek tu za mene.

Posebno hvala mom najdražem strijelcu, životnoj prijateljici, cimerici, kolegici, susjedi, study buddiju, travel buddiju... Hvala Ti što si sa mnom podijelila svaku sekundu tijekom studiranja. Hvala na svakom satu zajedničkog učenja, smijeha i pjesme u sitne noćne sate. Bez tebe i ogromne međusobne podrške ne bih tako daleko dogurao. We did it!

Na kraju, zahvala mojoj malenkosti koja je uspjela ovu priču dovesti do kraja.

## Sadržaj:

1.Uvod.....	1
2.Svrha rada .....	2
3. Pregled literature na zadanu temu:.....	3
3.1.Definicija.....	3
3.2 Etiologija.....	4
3.2.1Anomalije pankreasa.....	5
3.2.2 Kamenci i mikrolitijaza.....	5
3.2.3.Genetski čimbenici: .....	6
3.2.4 Sistemske bolesti.....	7
3.2.5.Lijekovi .....	8
3.2.6.Trauma .....	9
3.2.7.Infekcije .....	9
3.2.8.Metabolički poremećaji .....	9
3.2.9.Autoimuni pankreatitis (AIP) .....	10
3.3Patofiziologija.....	11
3.3.1.Metaboličke promjene: .....	13

3.4Klinička prezentacija .....	14
3.5. Serumski biomarkeri .....	14
3.6Slikovne pretrage .....	16
3.6.1. Normalan pankreas .....	16
3.6.2. CT .....	17
3.6.3. Transabdominalni ultrazvuk: .....	18
3.6.4. MR .....	20
3.7. Terapija pedijatrijskog akutnog pankreatitisa .....	22
3.7.1. Intravenska terapija .....	22
3.7.2. Liječenje boli .....	23
3.7.3. Prehrana .....	23
3.7.4. Endoskopsko i kirurško liječenje .....	24
3.7.5. Uloga ERCP-a u pedijatrijskom pankreatitisu .....	25
3.7.6. Specifično liječenje teških oblika .....	26
3.8. Komplikacije .....	26
3.9 Procjena težine akutnog pankreatitisa .....	27
3.10. Prognoza i tijek bolesti .....	29



4.Rasprava:.....	29
5.Zaključak.....	35
6. Sažetak .....	36
7.Summary .....	37
8.Literatura.....	38

## Popis skraćenica i akronima:

AP- akutni pankreatitis

ARP- akutni rekurentni pankreatitis

CP - kronični pankreatitis

UTZ- ultrazvuk

CT- kompjuterizirana tomografija

EUS - endoskopski ultrazvuk

MR- magnetna rezonanca

MRCP- magnetna rezonanca kolangiopankreatografija

PD- pankreas *divisum*

PBM - abnormalni spoj pankreatičnog i žučnog voda (engl. pancreaticobiliary maljunction)

SPINK1 (od engl. Serine Peptidase Inhibitor Kazal Type 1) – serinski peptidazni inhibitor kazal tip 1

INSPIRE (od engl. International Study group of Pediatric Pancreatitis: In search for a cure) – Internacionalna skupina naučnika za pedijatrijski pankreatitis: u potrazi za lijekom

CFTR gen (od engl.- cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) – gen cistične fibroze koji regulira transmembransku provodljivost

HCP (od engl. Hereditary chronic pancreatitis) – nasljedni kronični pankreatitis

PICU (od engl.pediatric intensive care unit) - pedijatrijska jedinica intenzivnog liječenja

SIRS ( od engl. Systemic inflammatory response syndrome) - sustavni upalni odgovor

ARDS - akutni respiratorni distresni sindrom

CARS (od engl. compensatory anti-inflammatory response syndrome) - kompenzatorni protuupalni odgovor

ERCP - endoskopska retrogradna koledokopankreatografija

BUN (od engl. blood urea nitrogen) - urea u serumu

SAP ( od engl. severe acute pancreatitis)- teški oblik pankreatitisa

## 1.Uvod

Akutni pankreatitis je upalni proces gušterače najvjerojatnije uzrokovan preranom aktivacijom unutarstaničnih probavnih enzima koji oštećuju tkivo gušterače i okolno tkivo. Pankreatitis u djece može se kategorizirati kao akutni pankreatitis, akutni rekurentni pankreatitis i kronični pankreatitis (1). Svi navedeni oblici pankreatitisa su dijagnoze, koje su u porastu u dječjoj populaciji u zadnja dva desetljeća. Iako se do nedavno smatralo da se radi o rijetkom entitetu u dječjoj populaciji, danas se zna da je incidencija pankreatitisa u djece 3 - 13 slučajeva na 100 000, što odgovara donjoj granici incidencije u odrasloj dobi (5 - 60 slučajeva na 100 000) (2). Taj "porast" incidencije može predstavljati stvarni porast ili se zapravo radi o povećanoj svijesti o mogućem javljanju ovog stanja, što u konačnici rezultira većom incidencijom. Rizikni čimbenici pedijatrijske populacije raznoliki su i prilično različiti uspoređujući ih s odraslom populacijom. Međutim, opterećenje bolesti (utjecaj zdravstvenog problema na morbiditet, mortalitet, financijsko opterećenje zdravstvenog sustava) i utjecaj na kvalitetu života zapravo su slični u dječjoj i odrasloj dobi(1).

Čitav spektar etiologija može rezultirati upalom gušterače u djece: strukturno/anatomski i opstruktivno/bilijarni poremećaji, traume, infekcije, toksini, metaboličke i sistemske bolesti, urođene greške u metabolizmu, genetska predispozicija. Pedijatrijski pankreatitis je klinička dijagnoza koja se temelji na kombinaciji anamneze, fizikalnog pregleda, laboratorijskih testova i slikovnih metoda. Abdominalna bol i/ili razdražljivost najčešći su simptomi u akutnom pankreatitisu (AP) u djece, iza čega slijede napetost u epigastriju, slabost i povraćanje. U dojenčadi i mlađe djece simptomi mogu biti blagi, stoga je od izuzetne važnosti postaviti sumnju (2). AP se definira kao histološki prisutna upala parenhima gušterače. Radi se o reverzibilnom procesu karakteriziranom intersticijskim edemom, infiltracijom upalnih stanica i varijabilnom stupnju

apoptoze stanica, nekroze i hemoragije. Isto tako, rekurentni fibrotski i upalni procesi mogu uzrokovati različiti stupanj disfunkcije endokrinog ili egzokrinog djela gušterače ili pak njihovu kombinaciju (1).

Postotak djece koji će razviti teški oblik akutnog pankreatitisa varira, ali može se reći da djeca s AP najčešće imaju benignan tijek bolesti. Jedna trećina ( $\frac{1}{3}$ ) djece koja obole od AP-a će razviti rekurentni (ARP), a od te djece  $\frac{1}{3}$  će progredirati u kronični pankreatitis (CP) (3).

## 2.Svrha rada

Iako se u adultnoj populaciji radi o jako dobro poznatoj bolesti koja je definirana i s kliničkog i s terapijskog aspekta, većina preporuka u pedijatrijskoj populaciji temelji se na dijagnozi i liječenju odraslih. Imajući na umu specifičnosti ovog entiteta u pedijatrijskoj populaciji, nameće se zaključak da u dječjoj dobi ne možemo jednostrano primijeniti načela liječenja etiološki posve različitih pankreatitisa odrasle dobi. Dostupna literatura vezana za ARP i CP u pedijatrijskoj populaciji vrlo je oskudna. Prvenstveno je tomu tako razlog što još uvijek ne razumijemo dovoljno dobro epidemiologiju i prirodni tijek pedijatrijskog ARP i CP, pa samim time manjkaju i podaci temeljeni na dokazima za ove poremećaje. Navedeno je lako zaključiti na primjeru glavnih čimbenika koje susrećemo u CP u odraslih koji uključuju konzumaciju alkohola i pušenje, koje u pravilu nećemo naći u pedijatrijskoj populaciji. Pedijatri se često oslanjaju na dijagnostičke, prognostičke i terapijske smjernice koje su izvedene iz odrasle populacije, što je problematično imajući na umu posve različite entitete i nemogućnost postojećih smjernica da adresiraju jedinstvene potrebe dječje populacije. Obzirom na porast u incidenciji, samim time i kliničkoj važnosti pankreatitisa u djece, koji je u mnogim aspektima jedinstven, potrebno je usporediti dostupnu literaturu, pronaći i definirati razlike u odnosu na odraslu populaciju, moguća

ograničenja i stvoriti preporuke za jedinstven pristup djeci s pankreatitisom. Svrha ovog rada je temeljem pregleda dostupne literature sistematizirati glavne epidemiološke, kliničke, dijagnostičke i terapijske karakteristike pankreatitisa u djece koji će pomoći u kliničkom pristupu i svakodnevnom radu (4).

### 3. Pregled literature na zadanu temu:

#### 3.1. Definicija

Imajući na umu već spomenute dileme vezane za ovaj entitet, osnovana je međunarodna radna skupina gastroenterologa s posebnim interesom za pankreatitis, tzv. INSPIRE skupina kako bi unaprijedili razumijevanje pankreatitisa dječje dobi (AP;ARP;CP), preciznije definirali epidemiologiju, etiologiju, prirodni tijek bolesti i razriješili eventualne dileme. Prvi zadatak bio je stvoriti konsenzus definicije pankreatitisa u djece te precizno fenotipizirati djecu kako bi što pravilnije skupili relevantne podatke za kliničku praksu. INSPIRE definicija pedijatrijskog pankreatitisa je definicija eksperata koja je modelinirana prema Atlanta kriterijima za odrasle (5). Prema INSPIRE kriterijima dijagnoza AP može se postaviti ako su zadovoljena 2 od 3 kriterija: 1. bolovi u abdomenu sugestivni za AP (bol u abdomenu koja je naglo nastala, pogotovo u epigastričnoj regiji); 2. serumske vrijednosti amilaze i/ili lipaze 3 x veće od normalne gornje granice; 3. slikovni nalaz karakterističan za AP (ultrazvučni nalaz, nalaz kompjuterizirane tomografije abdomena (CT), nalaz endoskopskog ultrazvuka (EUS), magnetske rezonance/ kolangiopankreatografije magnetskom rezonancom (MR/MRCP)) Nadalje, za ARP potrebna je prva epizoda AP prije 19. godine i barem dvije različite epizode AP (prema prethodno navedenoj definiciji) uz : potpuni prestanak bolova ( $\geq$  interval od 1 mj. između dijagnoza AP) ili potpuna normalizacija serumskih razina pankreatičnih enzima (amilaze i lipaze) između epizoda, bez

obzira na vremenski interval. Za fenotip kroničnog pankreatitisa potreban je 1 od 3 kriterija: 1. Abdominalni bolovi koji upućuju na pankreatitis i nalazi slikovnih pretraga koji ukazuju na kronično oštećenje pankreasa; 2. Dokaz egzokrine insuficijencije gušterače i nalazi slikovnih pretraga koji upućuju na kronično oštećenje gušterače; 3. Dokaz endokrine insuficijencije gušterače i nalaz slikovnih pretraga koji upućuje na kronično oštećenje ili patohistološki nalaz pankreasa koji ukazuje na karakteristike tipične za CP.

INSPIRE kriteriji ne naglašavaju faze (rana ili kasna) AP u djece ili tipova (intersticijski edematozni pankreatitis, nekrotizirajući pankreatitis, inficirana nekroza pankreasa) ili težinu AP (blagi, umjereno teški ili teški AP s multiorganskim zatajenjem)

### 3.2 Etiologija

Za razliku od odrasle populacije, gdje je AP uzrokovan bilijarnom bolesti ili alkoholizmom u velikoj većini slučajeva, u djece su uzroci raznovrsniji, uključuju razne sistemske bolesti i sve češće su uzrokovani lijekovima. Prema većini izvora 5 je vodećih uzroka AP u djece, a prema učestalosti su to redom: bolesti bilijarnog trakta, lijekovima inducirani AP, idiopatski AP, sistemske bolesti i trauma, iza čega slijede metaboličke, nasljedne i infektivne bolesti. Nadalje postoje razlike faktora rizika obzirom na dobnu skupinu; tako će urođene greške metabolizma biti rizični faktor za AP prvenstveno u dojenčadi i djece mlađe od 2 godine, dok bilijarni rizični faktori dominiraju u starijih od 11 godina (6). U posljednjih godina istakla se važnost genetskih faktora, pogotovo u kontekstu ARP. Nadalje, smatra se da više od jedne petine pacijenata ima više od jednog rizičnog faktora. Upravo iz prethodno navedenih razloga, preporuka je koristiti termin rizični faktor više nego etiologija, osim ako je taj rizični faktor visko pentetranat genetski uzrok (npr. PRSS1-serinska proteaza 1) ili se može jasno povezati s bolesti kao žučni kamenac (7).

### 3.2.1 Anomalije pankreasa

5 do 20 % djece s AP imaju neku od razvojnih anomalija gušterače. Najčešće se radi o pankreas *divisum* (PD). PD jedna je od najčešćih varijanti anatomije pankreasa u kojoj ne dolazi do spajanja ventralnog i dorzalnog pankreatičnog kanala (8). Zbog tog izostanka u spajanju dorzalni pankreatični kanal i papila minor postaju glavni drenažni putevi egzokrine sekrecije gušterače. Iako se smatra da do 7% opće populacije ima ovu bolest i da većina neće razviti pankreatitis, studije upućuju da djeca sa ARP i CP imaju veću učestalost PD od opće populacije. (8) Važno je reći da mnogi imaju i dodatne rizične faktore. Druge anomalije povezane s razvojem pankreatitisa su koledokalna cista, anularni pankreas i pankreatikobilijarni abnormalni spoj (PBM). U svim navedenim slučajevima vjerojatno se radi o opstrukciji izlaza rezultirajući duktalnom hipertenzijom (9).

### 3.2.2 Kamenci i mikrolitijaza

U odraslih, opstrukcija žučnim kamencima ili mikrolitijaza (poznata i kao bilijarni mulj) na izlazu duktusa koledokusa i pankreatičnog voda, uzrokovat će duktalnu hipertenziju i inducirati AP. Bilijarni pankreatitis je po trenutno dostupnoj literaturi najčešći uzrok AP u djece, varirajući od 3- 30 % svih slučajeva. Uz nekolicinu iznimki, pedijatrijski ARP ili CP neće biti uzrokovani bilijarnim pankreatitisom jer se dijagnoza postavlja rano, iza čega slijedi kolecistektomija koja treba bit kurativna. Također pacijentima s idiopatskim ARP-om se često sugerira da naprave operaciju kao empirijsku mjeru za predmijevanu mikrolitijazu (10).

Povišene serumske razine transaminaza, bilirubina, alkalne fosfataze,  $\gamma$ -glutamyl-transferze mogu se naći u pedijarijskom bilijarnom pankreatitisu i koristiti kao pomoćni indikator ovog rizičnog

faktora. Međutim u 25-30 % slučajeva jedna ili više prethodno navedenih parametara mogu biti normalni (11).

### 3.2.3. Genetski čimbenici:

Mutacije u genima koji kodiraju proteine gušterače su rizični faktor za razvoj pankreatitisa i to kroničnog oblika. Stupanj rizika varira ovisno o mutiranom genu. Retrospektivne studije djece s kroničnim pankreatitisom su pokazale da genetski rizični faktor postoji u 39 do 70 posto djece, ovisno o broju genskih testiranja i etničkoj pripadnosti. Mnogi od tih gena smješteni su na 7. kromosomu (7q35), gdje se nalaze mnogi geni uključeni u transkripciju i regulaciju tripsinogena (5).

Kronični pankreatitis povezuje se sa sljedećim mutacijama :

#### SPINK1

SPINK1 kodira serinsku inhibitoru proteazu Kazal Tip 1, endogeni inhibitor tripsina. SPINK1 genske varijante identificirane su u 1/4 do 1/3 pacijenata sa kroničnim pankreatitisom. Prema INSPIRE studiji 13 % djece sa ARP ili CP koji su bili testirani, imali su bar jednu od SPINK1 varijanti. Najčešća varijanta sekvence je Ans34Ser koja dovodi do gubitka funkcije dotičnog proteina (12).

#### Kimotripsin C (CTRC)

CTRC kodira pankreatični zimogeni kimotripsin C (CTRC). In vitro istraživanja su pokazala da CTRC djeluje protektivno protiv aktivacije tripsina, degradirajući aktivni tripsin. Pankreatitis je stoga posljedica gubitka funkcije varijante u CTRC (13).



Među genetskim bolestima, cistična fibroza je vodeći uzrok kroničnog pankreatitisa i često odgovorna za slučajeve ARP. Opisano je preko 1000 mutacija u CFTR genu, koje se naslijeđuju autosomno recesivno. Te mutacije dovode do narušene funkcije kloridnih kanala reguliranih cikličkim adenozin monofosfatom. Takvi defektni kanali narušavaju sekreciju natrijevog bikarbonata. Posljedično, dolazi do dilucije i alkalizacije pankreatičog soka, potičući na stvaranje intraduktalnih proteinskih čepova, akumulacijom viskozne tekućine. Naposljetku dolazi do akitivacije intrapankreatičnih enzima i u konačnici do autodigestije parenhima. Procjenjuje se da čak i heterozigoti za mutaciju imaju 40 puta veći rizik od ravoja kroničnog pankreatitisa (14).

Nasljedni kronični pankreatitis (HCP) je kromosomska abnormalnost 7q35, lokacija PRSS1 gena. Produkt kodiran PRSS1 genom je kationski tripsinogen; mutacije ovog gena povezane su s povećanom konverzijom tripsinogena u intrapankreatični tripsin, koja reducira njegovu autolizu čineći ga stabilnijim. 60-80 % pacijenata sa HCP nositelji su patogene mutacije PRSS1. Klinički se HCP dijagnosticira ako je kronični pankreatitis prisutan u dvoje rođaka u prvom koljenu ili 3 srodnika u drugom koljenu, bez druge etiologije i imaju autosomno dominantni obrazac nasljeđivanja, s procjenjenom penetrantnošću od 80 posto. Početak je redovito prije 20. godine, u većini slučajeva i prije 10.godine. 50 % pacijenata će progredirati u dugoročni kronični pankreatitis sa rizikom razvoja adenocarcinoma (15).

#### 3.2.4 Sistemske bolesti

Akutni pankreatitis je često udružen sa sistemskim bolestima. Najčešće se viđa u sepsi i hemolitičko uremijskom sindromu (16).

Postoje brojne autoimune bolesti koje mogu biti udružene sa AP uključujući sistemski lupus eritematosus, Henoch–Schönlein purpura, Kawasakijska bolest, upalne bolesti crijeva (17). Djeca sa upalnom bolesti crijeva skloniji su razvoju AP-u iz razloga što lijekovi koji se koriste povećavaju rizik za razvoj pankreatitisa.; primarni sklerozirajući kolangitis sa posljedičnim suženjem distalnog djela koledokusa i autoimuni pankreatitis također povećavaju sklonost. Pacijenti s Chronovom bolesti mogu razviti pankreatitis zbog upale gušterače koja stvara perimapanularni edem i povećava učestalost kamenaca (18).

### 3.2.5. Lijekovi

Za razliku od odrasle populacije lijekovi su prepoznati kao česti rizični čimbenik u djece. Lijekovi koji najčešće uzrokuju akutni pankreatitis su valproična kiselina, asparginaza, prednizon, metronidazol, tetraciklin, 6-merkaptopurin, mesalamin (19). Otprilike jedna trećina djece koja razviju pankreatitis povezan s lijekovima imaju i druge rizične faktore. Iako nije točan način na koji lijekovi uzrokuju pankreatitis, pretpostavlja se da se radi o imunsko posredovanoj hipersenzitivnoj reakciji ili direktnom toksičnom utjecaju na acinusne stanice gušterače (20). Ustvrditi uzročno-posljedičnu vezu za pojedini lijek zahtjeva nekoliko razina dokaza, uključujući vremenski slijed, tipični latentni period, povrat pankreatitisa nakon ponovljene primjene inkriminiranog lijeka ili poznati mehanizam ravoja pankreatitisa povezan s lijekom. Recentno, HLA subtipovi DQA1 i DRB1 odgovorni su za razvoj pankreatitisa primjenom tiopurina (21).

### 3.2.6.Trauma

Akutni pankreatitis može biti rezultat tupe abdominalne traume gdje treba tražiti disrupciju pankreatičog voda. Česti traumatski događaji uključuju nesreće s biciklom, motorom, sportske ozljede, padove itd. Zbog svoje retroperitonealne lokalizacije, traumatske ozljede gušterače mogu biti teške za dijagnosticirati i stoga incidencija može biti lažno manja. Međutim, teška i odgođena dijagnoza mogu pridonijeti većem morbiditetu djece s traumatskim AP (22).

### 3.2.7.Infekcije

Infekcije su česte u pedijatrijskoj populaciji. Međutim, tek pojedini slučajevi povezuju infekcije sa AP-om i oni uključuju virus mumpsa, influenzu, hepatitis, herpes i bakterijske patogene poput *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhi (1).Dijagnoza se najčešće temelji na anamnestičkom podatku infektivnog prodroma, sistemskog nalaza infekcije kao takve i dijagnoze akutnog pankreatitisa u odsustvu drugih rizičnih čimbenika.

### 3.2.8.Metabolički poremećaji

Metabolički poremećaji koje treba uzati u obzir kao uzročnike pankreatitisa su dijabetička ketoacidoza, hipertrigliceridemija, hiperkalcemija, hiperparatireoidizam, i urođene greške metabolizma. Među urođenim greškama metabolizma, amino acidurija poput propionske acidemije i metilmalonične acidemije su rizični faktori za ARP u dojenčadi i male djece. U ovih pacijenata, postoji poboljšanje pankreatitisa kontrolom metaboličkog poremećaja (20).

### 3.2.9. Autoimuni pankreatitis (AIP)

Autoimuni pankreatitis je rijedak u djece. Velika, internacionalna multicentrična studija u više od 300 djece s kroničnim pankreatitisom pronašla je autoimuni u 3.9 % bolesnika. Autoimuni pankreatitis se kategorizira u dvije skupine: tip 1, prethodno nazivan limfoplazmatski sklerozirajući pankreatitis, i tip 2, ili idiopatski duktalni centrični kronični pankreatitis. Tip 1 je češći u odraslih, a djeca imaju češće tip 2 (23). Kliničke karakteristike obje forme se preklapaju. Važno je posumnjati i postaviti dijagnozu jer jako dobro odgovara na terapiju glukokortikoidima ili imunomodulatornim lijekovima. AIP može biti primarno poremećaj gušterače ili dio multiorganskih autoimunih poremećaja (IgG4 povezanih bolesti). Karakteriziraju ga relativno blagi simptomi, s uvećanim pankreasom na slikovnim pretragama abdomena i često prisutnom opstruktivnom žuticom. Djeca imaju abdominalnu bol, bol u leđima, žuticu, umor i/ili gubitak na masi. Pankreatični vod je patološki promijenjen - sužen. U djece, serumski IgG4 ne mora biti povećan. Ovaj poremećaj može biti povezan s drugim bolestima autoimune etiologije poput sklerozirajućeg kolangitisa, primarnog bilijarnog kolangitisa, Sjogren sindroma (24). Akutni i kronični pankreatitis mogu se javiti i u djece s upalnim bolestima crijeva i mogu prethoditi takvoj dijagnozi. Glavni terapijski pristup AIP-u u takvim slučajevima je upotreba prednizona. Doza i trajanje kortikosteroidne terapije varira između centara. Doza prednizona se kreće od 1 do 1.5 mg/kg/dan s maksimumom od 30 do 120 mg/dan oralno u trajanju od 15 do 50 dana u adolescenta, iza čega slijedi progresivno smanjivanje tijekom 2 do 24 mjeseca (25).

### 3.3 Patofiziologija

Patofiziologija AP-a i dalje nije u potpunosti razjašnjena. Međutim, bez obzira na raznolikost etiologije čini se da postoji zajednički kaskadni upalni put. Za razumijevanje patofiziologije akutnog pankreatitisa treba objasniti inhibitorni mehanizam aktivacije enzima gušterače u fiziološkim uvjetima (26). Acinusne stanice čine egzokrini dio žlijezde i sudjeluju u proizvodnji probavnih enzima. Acinarne stanice povezane su sa pankreatičnim vodom putem duktula koje oblaže cilindrični epitel koji izlučuje tekućinu bogatu bikarbonatima. Egzokrini dio pankreasa proizvodi do 2500 mL sekreta svakoga dana. Probavni enzimi su pohranjeni u obliku inaktivnih prekursora unutar zimogenih granula acinarnih stanica da preveniraju autodigestiju same žlijezde. Kada neurohumoralni faktori stimuliraju žlijezdu na lučenje probavnih enzima, zimogene granule se spajaju s apikalnom površinom acinarne stanice i bivaju izlučene u duktularni sustav.

Druge intracelularne granule, lizosomi, sadržavaju hidrolitičke enzime koji pomažu u aktivaciji probavnih enzima. Ove granule su pohranjene odvojeno u acinarnim stanica kao dodatan mehanizam sprječavanja aktivacije enzima unutar same žlijezde (27).

Čak i ako se tripsin aberantno aktivira iz nekog razloga, njegova aktivnost je blokirana sekretornim tripsinskim inhibitorom (PSTI). Štoviše čak i ako tripsin dospije u krvotok, endogeni inhibitori tripsina poput  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1AT) i  $\alpha$ 2-macroglobulin ( $\alpha$ 2M) vežu se na tripsin i suprimiraju njegovu aktivnost. Anatomski, Oddijev sfinkter koji je smješten u Vaterovoj ampuli prevenira refluks duodenalnog soka u odvođe gušterače. Tlak u odvodnim kanalima gušterače uobičajeno je veći od tlaka u žučnim odvodima tako da ne dolazi do refluksa u odvođe gušterače.

Pretjerana stimulacija egzokrine sekrecije gušterače može uzrokovati refluks pankreasnih sokova i enterokinaza, opstrukciju odvoda gušterače, i upalu (28). Ova stanja mogu narušiti prethodno spomenute obrambene mehanizme, aktivirati tripsin iznad njegove sposobnosti da bude inaktiviran što naposljetku vodi u akutni pankreatitis. Enterokinaze su najučinkovitiji aktivatori, ali i tripsin sam po sebi, lizosomalni enzimi (katepsin B) u acinarnim stanicama i neutrofilni enzimi su također aktivatori. U eksperimentalnim modelima ranog akutnog pankreatitisa, blokada sekrecije je predložena kao inicijalni događaj koji vodi u akumulaciju zimogenih granula acinarnih stanica. Zatim slijedi kolokalizacija probavnih enzima i lizosomskih enzima u vakuolama i naposljetku aktivacija enzima koja može uzrokovati akutnu intracelularnu ozljedu. Aktivacija zimogenih proteaza u stanicama smatra se ključnim događajem u razvoju akutnog pankreatitisa (29). Ključni patofiziološki moment je oštećenje acinarnih stanica. To oštećenje narušava homeostazu između lizosoma i zimogenih granula koje sadrže potencijalno destruktivne enzimske produkte. Stapanje lizosoma i zimogenih granula i posljedična prerana (intraacinarna) aktivacija enzima tripsinogena vodi u fenomen koji se naziva autodigestija pankreasa. Drugi važan mehanizam je opstrukcija pankreatičnog odvoda koji onda narušava odtok žuči i akumulaciju tekućine bogate lipazom koja može uzrokovati masnu nekrozu i lokalnu upalu. Posljedični edem narušava optok krvi i uzrokuje ishemijsko oštećenje acinarnih stanica (30). Blagi pankreatitis zahvaća gušteraču i okolne lezije. Generalno je to reverzibilan događaj i 6 mjeseci nakon kliničke remisije, gušterača povratu svoju normalnu morfologiju i funkciju.

U teškom pankreatitisu vazoaktivne tvari poput histamina i bradikinina se proizvode u velikim količinama sa aktivacijom tripsina. Kako rastu navedene tvari, tj. njihove koncentracije stvara se “treći prostor” tekućine i može doći do razvoja šoka i hipovolemije. Nadalje, “curenje” aktiviranih enzima iz gušterače uzrokuje sekundarnu proizvodnju citokina. Ovi citokini “triggeriraju” sistemni

upalni odgovor (SIRS). SIRS dalje rezultira hiperaktivacijom makrofaga i neutrofila u cijelom tijelu i otpuštanjem tkivnih medijatora multiorgansko zatajenje, šok cirkulatorni kolpas i ARDS. Istovremeno, biološki obrambeni odgovor, protuupalni citokini i antagonisti citokina se proizvode ne bi li prevenirali SIRS (31). Predominacija citokinskih antagonista naziva se CARS. Obzirom da CARS inhibira proizvodnju novih citokina, raste sklonost infekciji i može doći do infekcije vitalnih organa. Kao posljedica infekcije, endotoksini u krvi stimuliraju agregaciju neutrofila u udaljenim organima, otpuštanje tkivnih medijatora i zatajanje udaljenih organa (32).

### 3.3.1. Metaboličke promjene:

Hiperglikemija je najčešća metabolička abnormalnost akutnog pankreatitisa, uzrokovana neadekvatnom supresijom proizvodnje glukoze zbog povišenih koncentracija ACTH, kortizola i povećanog odnosa glukagona i inzulina. Povećava se odnos proizvodnje glukoze naspram oksidacije iste. Katabolizam proteina tkiva je povišen tako da se aminokiseline otpuštaju od mišića za proizvodnju energije putem glukoneogeneze i za sintezu proteina akutne faze i leukocita. Iako je to učinkovito u samom početku, dugoročni katabolizam proteina može dovesti do gubitka stanica i smrti (33). Abnormalni metabolizam lipida vodi u hipertrigliceridemiju i ima iste uzroke kao hiperglikemija. Povećanje lipolize u masnom tkivu opskrbljuje potrebne aminokiseline kao gorivo za hipermetaboličko stanje u odgovoru na noksu. Hipokalcemija je posljedica nekoliko događaja koji uključuju nekrozu masnog tkiva oko gušterače s posljedičnom formacijom kalcijevih sapuna – saponifikacija (28).

### 3.4 Klinička prezentacija

U pedijatriji akutni pankreatitis se u 80-95 % slučajeva prezentira s bolovima u abdomenu. Najčešća lokalizacija abdominalne boli je epigastrična regija (62 -89 %) (7). Međutim za razliku od odrasle dobi epigastrična bol povezana sa boli u leđima bila je prisutna u <10% slučajeva, a sa širenjem u leđa samo u 1.5-5.6 %. Difuzna abdominalna bol prisutna je u 12-20 % pacijenata.

U djece koja se nisu vertikalizirala iritabilnost (razdražljivost) je češći prezentirajući simptom. Drugi najčešći simptom je povraćanje ili slabost u 40-80 % pacijenata. Distenzija abdomena postoji u 21 - 46 % pacijenta. Drugi znakovi su vrućica, žutica, ascites, dijareja, palpabilna masa u abdomenu u slučaju koledohalne ciste, pleuralni izljev. Kada su dojenčad i mlađa djeca uspoređivana sa djecom dobne skupine 3-20 godina, manji broj se prezentirao sa bolovima u abdomenu (43% prema 93%), napetosti u epigastriju (57% prema 90 %) i mučninom (29 % prema 76%) (34). Dojenčad i mala djeca ne mogu verbalizirati bol u abdomenu, ali povraćanje, iritabilnost i letargija su česti. U slučaju teškog pankreatitisa djeca se mogu inicijalno prezentirati sa šokom, kojeg slijede znakovi zatajenja organa uključujući dispneju, oliguriju, krvarenja i promjene u mentalnom statusu.

### 3.5. Serumski biomarkeri

Akutni pankreatitis primarno je klinička dijagnoza koja se oslanja na prisustvu barem dva od tri kriterija predloženih od INSPIRE društva (5). Glavni biokemijski markeri koji se koriste u dijagnozi AP uključuju serumsku lipazu i serumsku amilazu. Obzirom da je jedan od kriterija minimalno trostruko povećanje serumskih granica iznad gornje granice normale važno nam je poznavati referentne vrijednosti laboratorija. I amilaze i lipaze su povišene rano u tijeku bolesti, no njihova korelacija sa težinom bolesti je slaba (35). Lipazu primarno proizvodi gušterača, iako



postoje i drugi izvori lipaze poput gastrične i lingvalne lipaze. U AP vrijednosti lipaze se povećavaju unutar 6 h od početka simptoma, sa vršnom vrijednosti 24-30 h i mogu ostati povišene više od jednog tjedna. Neki čak zagovaraju da je vrijednost lipaze dovoljna bez potrebe za vađenjem serumske amilaze, obzirom da je lipaza osjetljiviji i specifičniji marker od amilaze (87-100 % i 95-100%) (36). Nadalje, lipaza ostaje duže povišena u usporedbi s amilazom što je korisno pri odgođenoj prezentaciji. Ipak, treba naglasiti da normalne vrijednosti lipaze variraju u ovisnosti o dobnoj skupini, rastući tako od novorođenačke dobi do odrasle.

Amilaza se proizvodi u nekoliko organa, primarno u žlijezdama slinovnicama i gušterači. Većina laboratorija mjeri totalnu amilazu, tj. obje izoforme s amilazu (podrijetla žlijezda slinovnica) i p amilazu (podrijetla pankreasa) (37). Vrijednosti amilaze također variraju obzirom na godine i spol. Pankreasna amilaza ne sazrijeva u potpunosti do kraja dojenačke dobi. Stoga će mjerenje serumske amilaze u dojenčadi dovesti do propusta jedne trećine slučajeva AP (38). Serumske razine amilaze rastu brže nego vrijednosti lipaze i često se normaliziraju unutar 24 h od početka simptoma.

Obzirom da bubrezi izlučuju amilaze i lipaze, bolesti bubrega predstavljaju nepankreatični izvor povišenih vrijednosti ovih enzima. Ostala stanja koja mogu uzrokovati povišene vrijednosti su jetrena dekompenzacija, zatajenje bubrega, upala crijeva (celijakija, upalne bolesti crijevi), abdominalna trama, dijabetička ketoacidoza.

U pokušaju su razvoji drugih biomarkera za dijagnozu međutim to je trenutno još uvijek na razini animalnih modela ili malih kliničkih istraživanja (39).

### 3.6 Slikovne pretrage

#### 3.6.1. Normalan pankreas

Gušterača značajno raste u prvoj godini života, dok je njezin rast nakon prve godine značajno manji i sporiji. Žlijezda je relativno velika u djece u usporedbi s odraslima. Sveukupni omjer veličine žlijezde i veličine tijela se smanjuje sa godinama. Veličina i konfiguracija žlijezde varira obzirom na habitus tijela i veličinu okolnih organa. Opće pravilo glasi da je glava gušterače prominentnija u djece od njezinog tijela i glave i ne smije se zamijeniti sa patološkim procesima. Ta relativna prominencija glave je manja u odraslih. Iako u adolescenata gornja granica normalnog voda je 2.2 mm, mogućnost patoloških uvećanja treba staviti u korelaciju sa kliničkim i laboratorijskim podacima. Medijan promjera pankreatičnog voda u normalne djece je  $1.65 \pm 0.45$  mm. Pankreatični vod sa promjerom većim od 1.5 mm u djece između prve i šeste godine, veći od 1.9 mm od sedme do dvanaeste godine, te e veći od 2.2 mm od trinaeste do osamnaeste godine, često se povezuje sa prisutnošću akutnog pankreatitisa (38).

Indikacije za slikovne pretrage bolesnika u evaluaciji suspektnog akutnog pankreatitisa su: postavljanje dijagnoze pankreatitisa; isključenje drugih uzroka akutnog abdomena; identifikacija riziko faktora za pankreatitis, prvenstveno bilijarne etiologije; određivanje prisutnosti lokaliziranih pankreatičnih komplikacija, prvenstveno nekroze. Uvriježeno je u pedijatriji koristiti slikovne pretrage u prvoj liniji koje izbjegavaju ili minimiziraju ionizirajuće zračenje poput transabdominalnog ultrazvuka (40). Dodatna prednost ultrazvučne pretrage je njegoa široka dostupnost i relativna jeftinost u usporedbi s drugim pretragama. Korištenje ultrazvuka u pretragama je subjektivno, tj. ovisno o iskustvu samoga operatera, za razliku od drugih modaliteta. CECT, MRI, MRCP su druga opcija u adekvatnoj evaluaciji komplikacija pankreatitisa poput

nekroze, akutnih kolekcija tekućine, disrupcije duktusa, pseudociste itd. Slikovni nalazi koji su karakteristični za akutni pankreatitis u pedijatrijskoj populaciji slični su onima koje vidamo u adultnoj, a uključuju edem, hemoragiju ili nekrozu parenhima gušterače. Trenutno, ultrazvuk, CT, MR su tri slikovna modaliteta koji se koriste u evaluaciji pankreatitisa u pedijatrijskoj populaciji (41).

Općenito, slikovne pretrage u ranim fazama AP nisu potrebne ukoliko su anamneza/ simptomi kojima se dijete prezentira zajedno sa biokemijskim serumskim markerima dovoljni da se postavi dijagnoza. Slikovne pretrage postaju važne u dokumentaciji nekroze pankreasa, komplikacija pankreatitisa uključujući kolekcije tekućine i etiologiji pankreasa poput kamenaca, bilijarnih poremećaja ili anatomskih abnormalnosti (42).

### 3.6.2. CT

Zlatni standard dijagnostičkog prikaza i dalje ostaje CT te su razvijeni razni bodovni sustavi. Međutim, iako je CT zlatni standard, nije uobičajeno indiciran ni neophodan za postavljanje dijagnoze i terapiju pedijatrijskog AP-a. U nejasnim slučajevima dijagnoze AP-a, poput kasne prezentacije, kada su biokemijski markeri niski, CECT može biti potreban da potvrdi dijagnozu (41).

Intravenski kontrast nužan je za razlikovanje nekrotičnih područja pankreasa. Obzirom da rani slikovni prikaz može podcijeniti opseg bolesti, i eventualne komplikacije koje se razvijaju postepeno karakteristični klinički nalazi ne moraju biti prisutni u ranoj fazi bolesti, stoga je preporuka odgoditi CECT barem 96 sati nakon nastupa simptoma (10).

Najčešći CT nalazi akutnog pankreatitisa uključuju različiti stupanj fokalnog ili difuznog uvećanja gušterače, fokalne ili difuzne parenhimne hipodenzitete, parenhimnu heterogenost, nejasne konture žlijezde, upalne promjene u peripankreatičnoj masti (tzv. stranding) i zadebljanje retroperitonealne fascije. U blagim slučajevima ili rano u tijeku bolesti normalan pankreas može se naći u trećine pacijenata na incijalnom CT-u. Kada se CT koristi za evaluaciju pankreatitisa ili komplikacija, intravneski kontrast je obavezan za razlikovanje parenhimnih promjena osim ako ne postoji kontraindikacija (41). Kontrastno bojanje žlijezde varira od homogenog u blagim slučajevima do heterogenog u težim slučajevima, ili bez bojanja u slučaju nekrotizirajućeg pankreatitisa. Korištenje intravenskog kontrastnog materijala omogućuje evaluaciju okolnih vaskularnih struktura. Intrapankreatične ili ekstrapankreatične kolekcije mogu biti prisutne. CT je od koristi i u procjeni “proširenosti” peripankreatičnih kolekcija, ranog znaka akutnog pankreatitisa. Te kolekcije se mogu proširiti u burzu omentalis i pararenalni prostor pa čak u peritoneum i medijastinum . Mjehurići zraka u kolekciji se lako identificiraju na CT-u i kada su prisutni indikativni su za superponiranu infekciju. CECT treba ponovo uzeti u obzir ako pacijent deterioira ili je stanje perzistentno ozbiljno (42)

### 3.6.3. Transabdominalni ultrazvuk:

Transabdominalni ultrazvuk je trenutno najbolji modalitet izbora u slikovnoj dijagnostici suspektnih pankreatitisa i evaluaciji abnormalnosti bilijarnog sustava u pedijatrijskih pacijenata. Veličina i ehogenost žljezdanog tkiva i pankreatičnog odvoda mijenjaju se u ovisnosti o dobi i uhranjenosti djeteta. Te promjene mogu potencijalno zbuniti u evaluaciji pacijenata sa AP. Dječji je pankreas relativno veći u odnosu na odrasli, te glava gušterače u pedijatrijskih pacijenata bude prominentnija od tijela i repa gušterače. Ove razlike u slikovnom prikazu organa treba imati na umu kako ne bi bilo netočnosti u interpretaciji samog nalaza. Normalni pankreatični vod u djece

nije nužno vidljiv na ultrazvuku (43). Normalni parenhim gušterače u prematurusa i terminski rođene djece je hiperehogen u odnosu na jetru. To se događa zbog prominentnih septi između lobulusa i velike količine žljezdanog tkiva. Nakon neonatalnog razdoblja, ehogenost pankreasa postaje varijabilna; pankreas je izoehogen ili blago hiperehogen u odnosu na jetru. U starije djece, naglašena hiperehogenost indikativna je za masnu infiltraciju koja se može vidjeti u pacijenata s cističnom fibrozom, u onih koji uzimaju steroide i pretilih. Pankreas se ne može uočiti na ultrazvuku u 6-14 % djece. Taj postotak raste kada postoji pankreatitis zbog povećane količine zraka u crijevima posljedično aerofagiji ili ileusu (44). U akutnom pankreatitisu, pogotovo rano u tijeku bolesti, veličina i ehogenost pankreasa nisu pouzdani u dijagnostici, djelomično zbog normalnih varijanti ovih karakteristika. Difuzno ili fokalno uvećanje gušterače povezuje se s edemom, međutim u čak 50 % pacijenata uvećanje gušterače nije bilo prisutno na ultrazvuku. Smanjena ehogenost žlijezde često se viđa, ali ehogenost može biti normalna ili povećana u djece s akutnim pankreatitisom. Na ultrazvuku je pouzdanija karakteristika za akutni pankreatitis dilatacija pankreatičnog voda (1–6 godina, > 1.5 mm; 7–12 godina, > 1.9 mm; 13–18 godina, > 2.2 mm) (45). Evaluacija pankreatičnog voda mora se napraviti ako je moguće koristeći visokofrekventne probe koje omogućuju prikaz visoke rezolucije (nr. 15 MHz). Loše ograničena gušterača i peripankreatična tekućina, ili lokalizirane kolekcije tekućine mogu se vidjeti u akutnom pankreatitisu i lake su za identificirati. Ultrazvuk je također koristan u karakterizaciji rubova (dobro definirani ili slabo) i sadržaja (hipoehogeni, septacija, debris) kolekcija koje kompliciraju pankreatitis, koji će dalje diferencirati mogućnosti drenaže (46).

Ultrazvuk je u širokoj primjeni u slučajevima gdje postoji visoko suspektan bilijarni pankreatitis, gdje je postavljanje rane dijagnoze važno u slučaju potrebe za terapijskom intervencijom. Primjena

ultrazvuka ima odličnu sigurnost, neinvazivna je pretraga i ne koristi zračenje. Čimbenici koji ometaju pretragu ultrazvukom su interferirajuće strukture poput zraka u crijevima, pretilost, i lošija senzitivnost u vizualizaciji gušterače uspoređujući ga s CECT-om (47).

#### 3.6.4.MR

Magnetska rezonanca nije uobičajeno inicijalni modalitet izbora u AP, ali od velike je koristi za kasne komplikacije. Jednako kao ultrazvuk ne koristi ionizirajuće zračenje za dobivanje slike (48).

MR pankreatobilijarnog sustava može prevladati nedostatke CT pretraga u pankreatitisu, posebice u pedijatrijskoj populaciji. MR ima veću kontrastnu rezoluciju te posljedično omogućuje prepoznavanje upale u ranijem stadiju. Ta veća rezolucija je posebice korisna u slikovnim pretragama pedijatrijskog abdomena koji je siromašan mastima. Nadalje, MR ima veće mogućnosti, uključujući 3D slikovni prikaz bilijarnog stabla i pankreatičnog voda, dozvoljavajući konkomitantnu evaluaciju parenhima gušterače i njezine okoline. MRCP je osjetljiviji od ultrazvuka u detekciji koledokolitijaze i vjerojatno je jednake osjetljivosti kao ERCP. Međutim, za razliku od ERCP -a, MRCP nije invazivan i ne predstavlja rizik za razvoj pankreatitisa povezanog s dijagnostičkim pretragama. Ipak, glavni nedostaci MR-a su dugo vrijeme pretrage, koji zahtjeva suradljivost djece i može rezultirati porebom za sedacijom i viša cijena pretrage. Smatra se da je MR koristan kao neinvazivna dijagnostika u otkrivanju potencijalnog uzroka. Također, MR je senzitivniji u odnosu na CT, u detekciji peripankreatičnih kolekcija i njihovog sadržaja (49).

Za vizualizaciju vodova manjih kalibra, prostorna rezolucija treba biti optimizirana. Administracija sekretina također povećava uočljivost manjih vodova gušterače. Korištenje negativnog oralnog kontrastnog agensa (ferumoxil -Gastro MARTK) ili soka od ananasa s visokim udjelom željeza smanjuje svjetlinu intenziteta okolnog crijeva, omogućujući bolju vizualizaciju pankreatičnog voda. Normalni pankreas pokazuje signal visokog intenziteta na T1 slikama zbog obilja vodenih proteina i intracelularnih paramagnetskih supstanci poput mangana. Dodavanjem supresije masti na T1 sekvence povećava se kontrast između retroperitonealne masti i žlijezde, povećavajući uočavanje hipointenziteta abnormalnog parenhima gušterače (50). Razvojem upale žlijezda pokazuje gubitak svjetlog signala na T1 sekvenci i postaje heterogena i hipointenzivna. Nakon administracije intravenskog gadolinija, normalni pankreas se pokazuje homogeno obojen i ostaje hiperintenzivan na T1 sekvenci. Na T2 sekvenci intenzitet signala normalnog pankreasa varira i treba biti homogen i intenziteta signala poput zdrave jetre. Na T2 sekvencama pankreas postaje heterogen i hiperintenzivan u naprednijoj fazi bolesti i težim slučajevima akutnog pankreatitisa. T2 sekvence su korisne u procjeni bilijarnih i pankreasnih vodova i u detekciji pankreasnog ili peripankreasnog edema i kolekcija tekućine (51). Na T2 sekvencama čak i blagi edem i peripankreatični edem koji može biti nevidljiv na T1 sekvenci se lako identificira. U nekrotizirajućem pankreatitisu često se nalazi signal visokog intenziteta na T1 slikama sekundarno zbog hemoragije. Parenhimna nekroza se jasno vidi na sekvencijskim snimkama tijekom 1-2 minute nakon injekcije gadolinijem, kao odsustvo imbibicije. T2 sekvence su osjetljivije za prikaz kolekcija tekućine, međutim važno je biti svjestan da se kolekcije tekućine mogu zamjeniti s vijugama crijeva koje su napunjene tekućinom. Zrak i kalcifikacije su teže uočljive na ovom modalitetu. Vide se kao fokalna područja niskog intenziteta signala na T1 i T2 sekvencama (52).

### 3.7. Terapija pedijatrijskog akutnog pankreatitisa

Principi liječenja akutnog pankreatitisa u pedijatriji su četverostruki: adekvatna kontrola boli, uklanjanje inicijalnog rizičnog faktora (npr. perzistentni impaktirani žučni kamenac u distalnom koledokusu, suspektan lijek za koji se zna da predisponira pankreatitis, povišene razine serumskih triglicerida ili kalcija), zaustaviti progresiju u teže oblike AP (manifestirajući se multiorganskim zatajenjem, pankreatičnim kolekcijama, nekrozom; kontrola komplikacija (peptički ulkus, gastrointestinalno krvarenje, tromboza portalne vene, ileus). Kontrola boli s opioidima je korektan izbor. Daljnje endoskopske, farmakološke ili kirurške strategije zahtijevaju individualnu procjenu (10).

#### 3.7.1. Intravenska terapija

Intravenska nadoknada tekućine je i dalje temelj liječenja tijekom epizode akutnog pankreatitisa. Nadoknada tekućine omogućuje adekvatni volumni status i diurezu. U posljednje vrijeme fokus je na intravenskoj nadoknadi tekućine u svrhu prevencije potencijalnih komplikacija AP-a poput nekroze i zatajenja organa. Samtra se da do patogeneze AP i progresije u teže oblike dolazi zbog sekundarnih promjena u mikrocirkulaciji pankreasa izazvane hipovolemijom, povećanom kapilarnom propusnošću i stvaranju mikrotromboza. Dakle, nadoknada tekućine ne samo da korigira hipovolemiju već pomaže i u očuvanju mikrocirkulacije gušterače, osiguravajući adekvatnu perfuziju i prevenciju mogućih mikrotromboza i na taj način sprječava komplikacije bolesti i progresiju u teže oblike (53). Preporuka je primjena kristaloida koji sadrže dekstrozu kao inicijalni izbor za nadoknadu tekućine. Također, preporuča se rana agresivna nadoknada (1.5-2 x izračunate dnevne potrebe za tekućinom) u djece u prvih 24 h. Takva agresivna nadoknada poboljšava ishod s manje hospitalizacija u PICU zbog SIRS i skraćuje boravak u bolnici (10).



Daljnja korekcija volumena treba biti vođena hemodinamskim statusom djeteta. Učinci nadoknade tekućina mogu biti monitorirani nekim od navedenih parametara: 1. neinvazivnim metodama poput frekvencije pulsa, krvnog tlaka, vremena rekapilarizacije, diureze (0.5-1.0 ml/kg/h) i 2. invazivnim metodama u PICU (54).

### 3.7.2.Liječenje boli

Analgezija se treba primjeniti kada je indicirana. Nema specifičnih smjernica u liječenju boli za pedijatrijsku populaciju s AP-om. Mogu se razmatrati WHO smjernice za liječenje boli u pedijatriji. U prisustvu blage boli paracetamol i ibuprofen su lijekovi izbora. Ako se procjeni da je bol srednjeg ili jakog intenziteta primjena jakih opioida je potrebna. Lijekovi se trebaju primijeniti u regularnom rasporedu ukoliko se radi o perzistentnoj boli (55). Analgetici se trebaju primijeniti djeci na jednostavan, najučinkovitiji, najmanje bolan način, što oralnu formulaciju čini najprihvatljivijom i najjeftinijom. Izbor alternativnih puteva primjene (intravenski, subkutani, rektalni, transdermalni) mogući su ako oralni put nije dostupan i trebaju biti procjenjeni od strane kliničara. Opioidni lijekovi kao što je meperidin povećavaju tonus Oddijevog sfinktera. Meperidin je ipak češći izbor jer ima manje neželjenih učinka, za razliku od morfija čiji je poluvijek duži (56).

### 3.7.3.Prehrana

Oralna prehrana treba biti započeta što ranije moguće ako se tolerira, pa čak i u prisustvu systemske upale i prije nego se spuste razine amilaze i lipaze. U blagih AP-a oralna prehrana treba započeti 24-48 h nakon prijema. Nije potrebno čekati sve laboratorijske parametre da se normaliziraju ili da bol prestane (10). Ako se ne tolerira adekvatan oralni unos ili se ne može postići dovoljno energije oralnom prehranom unutar 72 h, preporuča se enteralno hranjenje preko

sonde. Enteralna prehrana treba započeti kroz nazogastričnu sondu ili kroz nazojejunalnu sondu 24-48 h nakon prijema, uz adekvatnu hidraciju i terapiju boli. Enteralna prehrana dokazano smanjuje komplikacije i poboljšava ishod nevezano uz težinu bolesti u usporedbi s parenteralnom prehranom. U teškom AP, uvođenje enteralne prehrane unutar 48 h značajno poboljšava ishod nego uvođenje nakon 7 dana (57). Ne postoje komparativni podaci za pedijatrijsku skupinu koje uspoređuju nazogastričnu ili nazojejunalnu sondu, dok smjernice za odraslu populaciju kažu da nema razlike. Elementarne i polimerne formule su obje adekvatne u liječenju AP. Što se tiče parenteralne prehrane, ona je druga linija liječenja AP, ondje gdje enteralna nije tolerirana i pacijent treba dodatnu nutritivnu potporu. Jedina indikacija za parenteralnu prehranu je nemogućnost enteralne prehrane zbog prolongiranog ileusa, pankreatične fistule ili abdominalnog kompartment sindroma (58).

Rutinsko korištenje antibiotske profilakse čak i u pacijenata sa teškim oblikom AP-om nije preporučljivo. Isto tako ne preporuča se korištenje antibiotika u pacijenata sa sterilnom nekrozom, a za one sa inficiranom nekrozom preporuča se ili CT vođena aspiracija tankom iglom ( za mikrobiološki uzorak i kulturu i antibiogram) ili empirijska upotreba antibiotika (karbapenem, kinolon, metronidazol). Somatostatin ili njegovi analozi nemaju ulogu u AP-u. Enzimaska nadomjesna terapija također nije u rutinskoj upotrebi (59,60).

#### 3.7.4. Endoskopsko i kirurško liječenje

Anatomske anomalije kao abnormalno spajanje pankreatobilijarne spojnice indikacije su za operaciju. U bolesnika s opstrukcijom izlaznog voda pankreasnih sokova uzrokovnih anomalijom Vater ampule ili pankres *divisum*, endoskopska sfinkterektomija je učinkovita (61). Infektivne komplikacije trebaju biti suspektne ako se vrućica ili znakovi upale vrate tijekom

epizode akutog pankreatitisa ili kada simptomi prominiraju 2 ili više tjedana nakon početka AP. Definitivna dijagnoza inficirane nekroze pankreasa postavlja se CT-om ili ultrazvučno vođenoj aspiraciji tankom iglom i bakteriološkim kulturama. Međutim, ovaj postupak može biti težak u djece. Stoga, pogoršanje krvne slike, pozitivne hemokulture, pozitivni endotoksini u krvi, povišene razine prokalcitonina i CT nalazi služe kao pomoć u dijagnozi inficirane nekroze pankreasa (62). Bolesnici koji su dobrog općeg stanja i stabilni mogu se konzervativno liječiti antibioticima i pratiti, ali ako se stanje pogorša, nekrozektomija je potrebna. Nekrozektomija rano u pankreatitisu je povezana s visokim stupnjem mortaliteta stoga ju je idealno raditi nakon što je pacijent hemodinamski stabiliziran i u dobrom općem stanju (63). Perkutana nekrozektomija, endoskopska transgastrična nekrozektomija i laparoskopska pankreatična nekrozektomija primjeri su manje invazivnih procedura u odraslih i neke djece. Apscesi pankreasi općenito zahtjevaju perkutanu endoskopsku ili kiruršku drenažu. Pankreasne pseudociste su ciste koje se razviju zbog ozljede pankreasnih odvodnih kanala i ekstravazacije tekućine. To se događa oko 4 tjedana nakon početka akutnog pankreatitisa. Indicirano je zbrinjavanje pseudociste ako se veličina ne smanjuje, a praćene su abdominalnom boli ili ako postoje komplikacije poput infekcije ili krvarenja. Ultrazvučno vođena endoskopska transgastrična punkcija i drenaža mogu se sigurno izvesti u ovim slučajevima (62).

### 3.7.5. Uloga ERCP-a u pedijatrijskom pankreatitisu

Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) dolazi u obzir u pacijenata s pankreatitisom u kojem su radiološki isključeni anatomske uzroci (korištenjem MR- MRCP, CT, ili EUS-a).

Neanatomski uzroci pankreatitisa su infekcije, metaboličke bolesti, sistemske bolesti, lijekovima uzrokovan pankreatitis, tupa trauma. U rekurentnom i kroničnim pankreatitisu treba nadalje isključiti genetske etiologije (64). Mišljenje eksperata da li učiniti ERCP nakon incijalne atake pankreatitisa u djece nije unificirano. Praksa je da se u nekim centrima ERCP u nejasnim slučajevima radi, a u drugim centrima samo ako je pankreatitis rekurentan (65).

### 3.7.6. Specifično liječenje teških oblika

U pacijenata s inficiranom nekrozom pankreasa mogu biti indicirane kirurška drenaža i pankreatektomija. Specifično liječenje poput kontinuirane hemofiltracije, da se uklone humoralni medijatori, i kontinuirana regionalna arterijska infuzija inhibitora protonske pumpe i antibiotika, učinkovita je u odraslih, međutim ova liječenja mogu biti učinkovita i u djece. Iako ne postoji univerzalno prihvaćen bodovni sustav, dijete s teškim oblikom pankreatitisa treba se rano prebaciti u ustanovu gdje je dostupno intenzivno liječenje (66,67).

### 3.8. Komplikacije

Komplikacije akutnog pankreatitisa mogu biti podijeljene u rane i kasne. Rane komplikacije uključuju multiorgansku disfunkciju i šok. Dva glavna organa koja mogu biti zahvaćena su pluća i bubrezi. Pacijenti mogu razviti akutni respiratorni distresni sindrom, pneumoniju, pleuralne izljeve. Može se vidjeti i zatajenje bubrega (68). Kasne komplikacije su prvenstveno nekroza pankreasa i formacija pseudocista. Nekroza može biti inficirana i neinficirana (sterilna). Pankreatična pseudocista definira se kao homogena nakupina amilaza bogate pankreasne tekućine kojoj nedostaje epitel (ne oblaže stijenku). Drugi tip kolekcije, tzv. “*walled off*” nekroza kad je prisutan nekrotični u šupljini ispunjenoj tekućinom (69). Male pseudociste koje nisu simptomatske mogu se konzervativno tretirati. Intervencija se preporuča za perzistentnu

simptomatsku pseudocistu ili one pseudociste s dokazima komplikacija (infekcija, krvarenje ). Veličina pseudociste loša je indikacija jer se čak one velike mogu spontano razrješiti. U posljednjim godinama radiografske, endoskopske i laparoscopske drenaže igraju važnu ulogu. Osim komplikacija jedne epizode AP-a, djeca mogu razviti i rekurentne epizode. 15-35 % djece s akutnim pankreatitisom ima ponavljajuće epizode. Međutim, to se primarno viđa u djece s bilijarnim anomalijama, metaboličkim poremećajima i nasljednim oblicima (70).

### 3.9 Procjena težine akutnog pankreatitisa

Prema stupnju težine AP može se klasificirati kao blagi AP ( bez zatajenja organa i bez lokalnih te sistemskih komplikacija): srednje težak AP (zatajenje organa koje ide u rezoluciju unutar 48 h i/ili lokalne/sistemske komplikacije bez perzistentnog zatajenja organa; težak oblik AP-a (zatajenje jednog ili više organa >48 h). U većini slučajeva AP-a u djece (>90 %) tijekom bolesti je blag, bez parenhimne nekroze ili disfunkcije organa. Teški akutni pankreatitis (SAP) s lokalnim ili sistemskim komplikacijama povezan je s visokim mortalitetom (<10 %), ali rjeđe nego u odraslih (71). Vrlo je važno procijeniti težinu bolesti kao ključan korak u liječenju AP-a i čini se kombinacijom različitih parametra.

1. Klinička procjena: prisutnost abdominalne distenzije, odsustvo peristaltike, tahikardija, hipotenzija, kutana krvarenja ukazuju na tešku formu bolesti. Pretilost može isto komplicirati tijek bolesti.
2. Bodovni sustavi

Bodovni sustavi poput Ransona, Glasgow za odrasle i De Banto za pedijatrijske bolesnike imaju dobru specifičnost (85%), ali lošu senzitivnost (55%) u procjeni težine bolesti (nisu korisni u Azijske djece) (72). Nedavno je modificiran JPN bodovni sustav i prisutnost 3 ili više od 9 kriterija ukazuje na ozbiljnost sa specifičnošću 96 % i senzitivnosti 80 %.

Pedijatrijski JPN scoring sustav razvijen je koristeći pedijatrijski SIRS score i idućih parametara: godine  $<7$  i ili težina  $<23$  kg., BE  $\leq -3$  mEq ili šok (sistolički tlak po dobnim skupinama PaO<sub>2</sub>  $\leq 60$  mmHg ili zatajenje disanja; BUN  $\geq 40$  mg/dL (ili kreatinin (Cr)  $\geq 2.0$  mg/ dL) ili oligurija ( $<0.5$  mL/kg/h); LDH  $\geq 2 \times$  iznad gornje granice; broj trombocita  $\leq 1 \times 10^5$  /mm<sup>3</sup> ; Ca)  $\leq 7.5$  mg/dL; (CRP)  $\geq 15$  mg/dL; broj pozitivnih bodova u pedijatrijskom SIRSU  $\geq 3$  (71). “Cut off” za predviđanje težine bolesti postavljen je na tri kriterija.

### 3. Hematološki i biokemijski parametri

Povišeni hematokrit i CRP  $>150$  mg/ d u 48 h predviđa ozbiljnost u odraslih. Serumske lipaze  $\geq 7$  iznad gornje granice u 24 h imaju senzitivnost 85 %, ali nisku specifičnost (56%) (72).

### 4. Slikovne pretrage

Pleuralni izljev, infiltrati, atelektaze, sentinel loop crijeva na radiogramu mogu ukazati na tešku formu. CECT je modalitet izbora za “staging” bolesti i detekciju komplikacija poput pseudocista, apscesa i nekroze (73).

### 3.10. Prognoza i tijek bolesti

Većina djece koja se prezentira s AP-om imat će blagi oblik bolesti, međutim određeni dio pacijenata će zahtijevati intenzivnu skrb zbog liječenja tranzijentne multiorganske disfunkcije. Srećom, stopa mortaliteta ne prelazi 5 %. Približno 15%-35% sve djece sa AP-om će u budućnosti ponovo imati atake pankreatitisa. Iznimka su oni čiji se rizični faktori mogu jasno identificirati i mogu ublažiti ( žučni kamenci, lijekovi, hipertrigliceridemija, hiperkalcemija) (74). Progresija AP-a u ARP povezuje se s tjelesnom težinom, muškim spolom i nekrozom pankreasa u prvoj epizodi AP-a. Čak 20%-40% djece s dijagnozom ARP-a će unutar 2-5 godina razviti CP. Naravno, potrebno je još longitudinalnih studija koje će pratiti djecu kojima je dijagnosticiran pankreatitis tijekom djetinjstva i razvoj u ARP, CP, egzogenu pankreasnu insuficijenciju i dijabetes. Trenutno ne postoje smjernice za praćenje progresije ARP-a u CP i komplikacije poput EPI i dijabetesa. Pojedine studije predlažu praćenje u vidu godišnjih pretraga poput fekalne elastaze, glukoze natašte i hemoglobina A1c. Što se tiče tumora pankreasa, on je u pedijatrijskoj populaciji rijetkost, ali incidencija raste značajno u odraslih s hereditarnim pankreatitisom (7).

### 4. Rasprava:

Pankreatitis u pedijatrijskoj populaciji nije rijetkost kao što se do nedavno smatralo. Prema podacima incidencija se kreće u rasponu od 3,6 do 13,2 slučaja na 100.000 djece. Pozadina iza porasta incidencije nije jednoznačna. Međutim, danas postoji sve veći broj djece sa sistemskim bolestima koji razvijaju pankreatitis kao komplikaciju već postojećih bolesti. Općenito su pedijatri sve više senzibilizirani na tu dijagnozu, a samim time raste i broj otkrivene i dijagnosticirane djece. Naposljetku, više djece se liječi u tercijarnim ustanovama, što zajedno s prethodno navednim utječe na potencijalni porast incidencije. Utjecaj ove bolesti na kvalitetu života, ali i financijsko

opterećenje sustava, morbiditet i mortalitet vrlo su slični u odrasloj i dječjoj populaciji. Međutim treba naglasiti da se pedijatrijski pankreatitis treba promatrati kroz posebnu prizmu jer unatoč svim sličnostima s odraslim, pedijatrijski pankreatitis ima mnoge razlike koje treba naglasiti, posebice iz razloga što utječu na liječenje i ishod bolesti (6). Na samom početku tu je razlika u etiologiji; adultni pankreatitis ima dva glavna uzročnika, a to su alkohol i bilijarni. Alkohol svakako nije jedan od uzročnika pankreatitisa dječje dobi, ali bilijarni uzroci, strukturne anomalije, traume, sistemske bolesti su značajni. Značajni su i pedijatrijski etiološki čimbenici (7).

Obzirom da je pedijatrijska populacija izrazito heterogena, mora se razlikovati prezentacije dojenčadi i male djece u odnosu na starije djece. Starija djeca će moći verbalizirati i u toj skupini vodeći simptom biti će bol u abdomenu i povraćnje s općom slabosti. Dojenčad i preverbalna djeca prikazat će se sa iritabilnosti, letargijom, promjenom ponašanja i sl (10).

Iako se akutni pankreatitis definira kao histološki prisutna upala parenhima gušterače; radi se o reverzibilnom procesu karakteriziranim intersticijskim edemom, infiltracijom upalnih stanica i različitim stupnjem apoptoze stanica, nekroze itd. Imajući na umu da dijete nije odrasli čovjek u malom, bilo je potrebno jasno definirati odrednice pankreatitisa u djece. Za to je oformljeno stručno društvo INSPIRE koje je jasno navelo kriterije potrebne za dijagnozu AP-a, ARP-a, CP-a. Međutim, sve smjernice za liječenje pankreatitisa u djece i dalje proizlaze iz kliničkog iskustva rada s odraslima. Stoga i dalje postoji velika potreba za inicijativom stvaranja specifičnih smjernica koje će se koristiti u liječenju djece (2).

Što se tiče same diskusije o trenutnim dilemama u postojećoj terapiji treba naglasiti iduće. Djeca s teškim AP-om predstavljaju hipermetaboličko i hiperdinamsko stanje, pogotovo zbog sistemskog upalnog odgovora koji stvara jako kataboličko stanje organskog stresa. Sve više studija o



nutritivnoj terapiji u slučaju AP-a se istražuje i to je područje o kojem se najviše raspravlja u liječenju AP-a. Klinička se praksa zaista promjenila u usporedbi s prošlim desetljećima, kada se vjerovalo da je gladovanje potrebno da bi pomoglo u oporavku i da smanjena stimulacija enzimatske sekrecije smanjuje upalu same žlijezde. Danas se zna da je navedena praksa povezano s većim morbiditetom i obično dužom hospitalizacijom. utvrdilo se i da se da parenteralna prehrana narušava humoralnu i staničnu imunost, povećava proinflatorni odgovori itranslokaciju bakterija (3). S druge pak strane, izostanak enteralne prehrane rezultira atrofijom gastrointestinalne sluznice, perastanju bakterijama, povećanom intestinalnom permeabilnošću i translokacijom bakterija. Rano uvođenje enteralne prehrane sprječava spomenutu atrofiju i održava integritet sluznice i povezanog limfnog tkiva, što dalje utječe na održavanje bakterijske flore, ograničava prijenos bakterija u portalnu i sistemska cirkulaciju i posljedičnu sepsu.

Pitanje koje se i nadalje postavlja je koja je idealna enteralna formulacija za primjenu, imajući na umu da postoji više od 100 tipova. Pojednostavljeno, može ih se podijeliti u tri kategorije: elementarni ili semielementarni koji sadržavaju aminokiseline ili oligopeptide, maltodekstrine i srednje i dugolančane trigliceride; polimerne (nehidrolizirani proteini, maltodekstrini i fruktooligosaharidi, dugolančane trigliceridi); imunomodulatorne dijetete (probiotici, glutamin arginin, omega 3 masne kiseline). U slučaju AP-a, korištenje elementarnih formula predstavlja teoretsku prednost nad onim polimernim kao incijalni izbor terapije. Imaju bolju intestinalnu apsorpciju, manje stimuliraju egzokrinu sekreciju i bolje se podnose (2).

U teškom obliku pankreatitisa, rani početak enteralne prehrane smanjuje incidenciju infekcija i skraćuje boravak u bolnici. Enteralna sonda se postavi u duodenum ili jejunum. Ovaj tip prehrane preporuča se da smanji stimulaciju egzokrine sekrecije gušterače. Kontrola abdominalne boli i serumskih razina enzima gušterače treba biti razmotrena u odluci kada nastaviti oralni unos. Ako

su serumske razine enzima smanjuju, opći status je dobar, bol u abomenu se smanjila, može početi unos tekuće hrane. Ako su serumske amilaze približno manje od dva puta iznad gornje granice dijeta siromašna mastima treba početi. Energetski i masni unos može se povećavati s vremenom s pažljivim monitoringom (10).

Rano započinjanje hranjenja i nutritivna potpora jedni su od glavnih ciljeva u liječenju AP-a. Nažalost, studije su pokazale da samo 3 % pedijatrijskih pacijenata inicijalno dobije neki oblik enteralne prehrane, dok njih 44% budu liječeni s parenteralnom prehranom (7). Ovaj jaz između pacijenata naglašava da kliničari nisu u potpunosti upoznati s trenutno važećim smjernicama u terapiji AP-a i da velika većina i dalje smatra, tj. koristi povijesni nul per os pristup. Debata oko oblika enteralne prehrane u prvom redu ovisi o kliničkoj situaciji, ali i pacijentovim željama. Ako je oralna prehrana iz nekog razlika neuspješna, preporuča se hranjenje nazogastričnom ili nazojejunalom sondom semi- elementarnim pripravcima. Inicijalnu stopu hranjenja treba započeti sa  $\frac{1}{4}$  do  $\frac{1}{8}$  ukupnih kalorijskih potreba, sporo i kontinuirano, te postupno povećavati kako pacijent tolerira ili klinička situacija zahtjeva (75). Ukoliko enteralna prehrana nije moguća duže vrijeme (5-7 dana) u kliničkim stanjima poput ileusa, kompleksne fistule i abdominalnog kompartment sindroma, preporuča se uvođenje parenteralne prehrane kako bi se smanjilo kataboličko stanje u kojem se tijelo nalazi. Nadalje, kombinacija enteralne i parenteralne terapije superiornija je u odnosu na isključivo parenteralnu terapiju (76). Iako ne postoje definitivne smjernice za trajenje dijete siromašne mastima, mnogi kliničari predlažu dijetu siromašnu mastima (low fat diet) u određenom vremenu nakon epizode AP-a (6-8 tjedana). Već je naglašena važnost resuscitacije tekućinama u aspektu liječenja AP-a u djece. Dakle, tekućine se mora shvatiti kao lijek i kao takva ima svoju ulogu i u terapiji ovog poremećaja. Smatra se da upalni odgovor u AP-u rezultira dilatacijom vaskulature pankreasa, potičući vaskularnu permeabilnost, ekstravazaciju tekućine u

ekstra pankreasni prostor i potencijalnu ishemiju i nekrozu organa. Iako znamo da je preporučena agresivna resuscitacija tekućinama u prva 24 sata hospitalizacije u cilju održavanja perfuzije pankreasa i redukcije stope lize stanica i difuziju pankreasnih enzima u okolno tkivo, malo je istraživanja u pedijatriji koji govore o optimalnoj vrsti tekućine i stopi primjene. U praksi se koriste kristaloidne otopine poput fiziološke otopine i otopine Ringer laktata kao inicijalna nadoknada. Iz adultne literature znamo da se preferira Ringer laktat otopina zbog stvaranja boljeg PH (77). Trenutno važe preporuke da se više od  $\frac{1}{3}$  procjenjene potrebe volumena za prvih 72 h primijeni u prvih 24 h hospitalizacije da smanji komplikacije. Iz prakse se također zna da je fiziološka otopina s 5 % dekstrozom dobro tolerirana, sigurna opcija, ali nedostaju podaci usporedbe s ostalim tekućinama (78). Ako postoje znakovi hemodinamske nestabilnosti, temeljene na statusu hidratacije, preporuka je dati bolus 10-20 mL/kg. Djeca s dijagnozom AP-a trebaju 1,5 do 2 puta njihove bazalne potrebe za tekućinama u prvih 24-48 h s pažljivim monitoringom.

Održavanje adekvatnog intravaskularnog volumena je vjerojatno najvažniji terapijski postupak u terapiji teškog akutnog pankreatitisa. Tekućine (npr. Ringer laktat) se daju za održavanje centralnog venskog tlaka između 8 i 12 cm H<sub>2</sub>O, diureze >0.5 mL/kg/h i vrijednosti hematokrita između 30- 35 % (76). Naposljetku, važno je napomenuti važnost liječenja boli kao integralnog djela terapijske strategije AP-a. Terapija boli treba biti uravnotežena između adekvatne kontrole boli i pretjerane sedacije. Iako nema egzaktnih smjernica za liječenje boli u pedijatrijskoj populaciji najčešće korišteni su morfij (0.05 mg/kg svaka 2-4 h), fentanil (0.5–1 µg/ kg svakih 1-2 h) i meperidine (0.5 mg/kg svakih 2-4h) (77).

Kliničari su izbjegavali morfij u AP zbog vjerovanja da izaziva paradoksalni spazam Oddijevog sfinktera, ali recentna mišljenja postoje da je Oddijev sfinkter jednako osjetljiv

na sve opijate i da morfij dugoročnije pruža olakšanje od meperidina. Za starije pacijente (iznad 17 god. ) postoji preferenca u izboru tramadola kao lijeka izbora, centralnog sintetskog opioidnog analgetika. Što se tiče korištenja antioksidansa, dostupni podaci su limitirani, iako se često primjenjuju (selenij, askorbinska kiselina, beta karoten, alfa tokoferol i metionin). Studije pokazuju da antioksidansi smanjuju broj “bolnih” dana u mjesecu u pacijenata sa CP-om koji su tretirani istima (79).

Što se tiče praćenja bolesnika na liječenju, za pacijente koji su hospitalizirani, vitalni znakovi trebaju se provjeriti svaka 4h tijekom prvih 48 h od prijema i tijekom perioda agresivne hidracije paziti na saturaciju kisikom, krvni tlak i frekvenciju disanja. Učestalost ovih pregleda može se prilagoditi u ovisnosti o kliničkom stanju i odgovoru na resuscitaciju.

Često korišteni bodovni sustavi ( Ranson, modificirani Glasgow) prilično su limitirani u procjeni težine bolesti u djece i adolescenata s akutnim pankreatitisom. Osjetljivost i negativna prediktivna vrijednost ovih bodovnih sustava nije dovoljna u procjeni i donošenju odluka u pedijatrijskih pacijenata. Iz tih razloga potrebne su bolje metode za stratifikaciju rizika. Dokazano je da samo broj bijelih krvnih stanica u prijemu više od  $18\,500 \times 10^6$ , razina kalcija manja od 8.3 mg dL i urea (BUN) više od 5 mg dL čine se da nezavisno koreliraju s lošim ishodom (72).

Nedostatak adekvatnog bodovnog sustava može odgoditi poželjan klinički odgovor i povećati rizik od po život opasnih komplikacija. Istraživanja su pokazala da modificirani pedijatrski SIRS score pruža bolju procjenu i pomaže u ishodu ovih pacijenta (73).

Akutni pankreatitis je upalni proces koji uključuje peripankreatično tkivo ili pak udaljene organe. Ukoliko se radi o blažem obliku ne dolazi do disfunkcije organa, dok teži oblici dovode do zatajenja organa i lokalnih komplikacija poput nekroze, apscesa, pseudocista, kolekcija tekućine itd. Znakovi zatajenja organa uključuju šok, zatajenje pluća, bubrega i gastrointestinalno krvarenje (80).

Kronični pankreatitis je upalni poremećaj koji rezultira u anatomskim promjenama koje uključuju infiltraciju kroničnih upalnih stanica i fibrozu žlijezde. Obzirom na fazu bolesti pacijent može ili ne mora imati funkcionalne abnormalnosti i bol u abdomenu. Glavna razlika akutnog i kroničnog pankreatitisa je gubitak egzokrinog tkiva zbog fibroze prije i poslije egzacerbacije, za razliku od akutnog pankreatitisa gdje se gušterača vraća u normalnu (2).

Akutni pankreatitis u djece se i dalje smatra "teškom" bolesti, pa čak i od strane pedijatrijskih gastroenterologa. Međutim, napretkom dijagnostičkih tehnika i metoda liječenja nepoznate i teške bolesti danas postaju bolesti koje se može kontrolirati. Da bi se optimizirali ishodi AP-a u djece, od kritične je važnosti posvetiti znanstveno-istraživačku pažnju svim prethodno navedenim temama.

## 5. Zaključak

Incidencija akutnog pankreatitisa raste u kliničkoj praksi i svakako treba biti diferencijalno dijagnostički prisutna u slučaju abdominalne boli u dječjoj dobi. Trenutno se pristup pankreatitusu u djece prvenstveno zasniva na iskustvu i znanju iz akutnog pankreatitisa u odraslih. U želji za poboljšanjem pristupa i liječenja djece s pankreatitisom trebamo istraživanja, poglavito ona koja se fokusiraju na razvoju adekvatnog scoring sustava za procjenu težine oblika bolesti i potencijalnim efektivnim terapijskim modalitetima za djecu. Trenutno dostupni podaci

podržavaju korištenje intravenske tekućine, ranu enteralnu prehranu i terapiju boli kao okosnice liječenja pankreatitisa u djece, međutim nisu još dostatno validirane u pedijatriji. Potrebno je reevaluirati optimalan način prehrane, optimalno vrijeme za kirurške intervencije, definirati optimalan modalitet slikovnih pretraga i procjenu pankreasne funkcije, evaluirati nenarkotične lijekove u pedijatrijskom pankreatitisu, procjenu sigurnosti i učinkovitosti rehidracije bazirane na težini itd.

Mora se reći da ima značajnog napretka u pedijatrijskoj pankreatologiji u zadnjem desetljeću u smislu boljeg razumijevanja rizičnih faktora, epidemiologije, i opterećenja bolesti. Međutim potrebne su studije za ulogu rizičnih faktora u progresiji i opterećenju bolesti kao i randomizirane kliničke studije da identificiraju nabolji terapijski pristup. Trenutno se baziramo na nekoliko istraživanja i znanju stečenom u terapiji adultnog . Imajući na umu specifičnosti karakteristika dječje dobi, moramo na adekvatan način pristupiti i osobnoj, ali i obiteljskoj anamnezi. Napretkom molekularnih tehnologija može se očekivati “komercijalniji” pristup genetskim testiranjima u pedijatriji vezano uz genetičku etiologiju pankreatitisa pogotovo ponovljajućih ataka. Djecu s pankreatitisom treba pratiti kako bi se identificirale eventulane rane ili kasne komplikacije kao i ponavljanja ataka.

## 6. Sažetak

Dijagnoza akutnog pankreatitisa temelji se na kliničkim nalazima, biokemijskim testovima i slikovnim pretragama. Upale gušterače u djece čine široki klinički spektar i mogu se prezentirati kao akutni pankreatitis, akutni rekurentni pankreatitis i kronični pankreatitis. Iako se smatralo da je riječ o rijetkom entitetu u dječjoj populaciji, bilježi se značajan porast incidencije u zadnja dva desetljeća. Među uzročnicima AP dječje dobi nalazimo infekcije, abdominalnu traumu, lijekove,

kolelitijazu, strukturalne bolesti bilijarnog sustava ili pankreasa, metaboličke sistemske bolesti i dr. Dva glavna simptoma su abdominalna bol, povraćanje i mučnina.. Povišene serumske vrijednosti amilaze ili lipaze barem trostruko veće iznad gornje granice normale jedan su od kriterija potrebnih za dijagnozu. Iako je kompjutorizirana tomografija (CT) abdomena zlatni standard u slikovnoj obradi i dijagnozi, kao prvu liniju ipak koristimo ultrazvuk zbog svoje dostupnosti i sigurnosti (6). Komplikacije AP-a mogu biti lokalne (pseudocista, nekroza gušterače, apsces) ili sistemske (GIT krvarenje, šok, hiperglikemija, DIK, perikradni izljev, pleuralni izljev, akutna tubularna nekroza, hipoglikemija, diseminirana intravaskularna koagulacija itd.) Obzirom na težinu kliničke slike bolesti, AP se može klasificirati u blagi, srednje teški i teški pankreatitis.

Djeca s nekomplificiranim blagim pankreatitisom će se oporaviti u roku 5 do 8 dana. U slučaju težeg oblika bolesti prognoza ovisi o komplikacijama i komorbiditetima.

## 7.Summary

Diagnosis of acute pancreatitis in children is based on clinical findings, biochemical tests and imaging. Inflammation of the pancreas in children is a wide clinical spectar and can present as acute pancreatitis, acute recurrent pancreatitis and chronih pancreatitis. Although previously thought to be a rare entity in pediatric population, in the last two decades there is a significant increase in the incidence. The common causes of AP in children are infections, abdominal trauma, medications, cholelithiasis, structural biliary/ pancreatic disease, metabolic, systemic diseases. The two classic symptoms of AP are abdominal pain and nausea/vomiting. Elevated serum amylase and/or lipase (>3 times upper limit of normal) are the two important elements of AP. The complications of AP may be either local or systemic. Local complications are pseudocyst, pancreatic necrosis and abscess, splenic infarct, intestinal obstruction/ perforation, acute

respiratory distress syndrome, pleural effusion, pericardial effusion, shock, myocardial dysfunction, acute tubular necrosis, hyperglycemia, hypocalcemia, disseminated intravascular coagulation, pancreatic encephalopathy and fat necrosis. Based on the severity, AP is classified as mild AP, moderately severe AP and severe AP. In majority of children, the course is mild without complication and will recover in 5 to 8 days.

## 8.Literatura

- 1.Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, et al. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children’s Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 22.08.2007. [citirano 25.03.2022.]; 2007;22:1313–1316. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04936.x>
2. Park A, Latif SU, Shah AU, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Rujan 2009. [citirano 25.03.2022.]; 2009;49:316–322. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31818d7db3>
- 3.Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, et al. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig Dis Sci* [Internet]. 28.01.2010. [citirano 25.03.2022.]; .2010;55:2988–2998. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1118-4>
4. Mekitarian Filho, Eduardo & Carvalho, Werther & Silva, Felipe. (2012). Acute pancreatitis in pediatrics: A systematic review of the literature. *Jornal de pediatria* [Internet]. Ožujak 2012. [citirano 25.03.2022.] 2012;88(2):101-14. Dostupno na: <https://doi.org/10.2223/JPED.2163>
5. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al; INSPPIRE Group. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Rujan 2012. [citirano 25.03.2022.]; 2012;55:261–5. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31824f1516>



6. Parniczky A, Czako L, Dubravcsik Z, et al. Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group. *Orv Hetil* [Internet]. 22.02.2015. [citirano 25.3.2022.]; 2015; 156(8):308–25. Dostupno na <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30062>
7. Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* [Internet]. Siječanj 2008. [citirano 25.03.2022]; 2008; 152(1):106–10. 10. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.050>
8. Fogel EL, Toth TG, Lehman GA, et al. Does endoscopic therapy favorably affect the outcome of patients who have recurrent acute pancreatitis and pancreas divisum? *Pancreas* [Internet]. Siječanj 2007. [citirano 25.3.2022.]; 2007;34:21–45. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31802ce068>
9. Pohl JF, Uc A. Paediatric pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. Rujan 2015. [citirano 28.03.2022]; 2015;31(5):380-6. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000197>
10. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, Balakrishnan K, Barth B, Bitton S, Eisses JF, Foglio EJ, Fox V, Francis D, Freeman AJ, Gonska T, Grover AS, Husain SZ, Kumar R, Lapsia S, Lin T, Liu QY, Maqbool A, Sellers ZM, Szabo F, Uc A, Werlin SL, Morinville VD. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Siječanj 2018. [citirano 28.03.2022.]; 2018;66(1):159-176. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001715>
11. Husain SZ, Srinath AI. What's unique about acute pancreatitis in children: risk factors, diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 14.06.2017. [citirano 28.03.2022]; 2017;6:366-372. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.13>
12. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr* [Internet]. Travanj 2015. [citirano 28.03.2022.]; 2015; 166:890. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.11.019>

13. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, et al. Early-Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Is Associated with PRSS1 or CTRC Gene Mutations. *J Pediatr* [Internet]. 10.05.2017. [citirano 28.03.2022.]; 2017; 186:95. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.03.063>
14. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic prevalence and characteristics in children with recurrent pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Svibanj 2012. [citirano 02.04.2022.]; 2012; 54:645. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823f0269>
15. Creighton J, Lyall R, Wilson DI, et al. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis. *Lancet* [Internet]. 03.07.1999. [citirano 02.04.2022.]; 1999; 354:42. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01814-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01814-0)
16. Kandula, L. & Lowe, M. E. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J. Pediatr* [Internet]. Siječanj 2008. [citirano 02.04.2022]; 2008;152:106–110. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.05.050>
17. Asano, T. et al. Acute pancreatitis with Kawasaki disease: analysis of cases with elevated serum amylase levels. *Eur. J. Pediatr* [Internet]. Ožujak 2005. [citirano 02.04.2022]; 2005;164,:180–181. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1589-4>
18. Srinath, A. I., Gupta, N. & Husain, S. Z. Probing the association of pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis* [Internet]. 22.02.2016. [citirano 02.04.2022.]; 2016;22: 465–475. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000611>
19. Bai HX, Ma MH, Orabi AI, et al. Novel characterization of drug-associated pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Listopad 2011. [citirano 04.04.2022]; 2011;53:423–428. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318228574e>
20. Uc A, Husain SZ. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology* [Internet]. Svibanj 2019. [citirano 04.04.2022.]; 2019;156(7):1969-1978. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.043>
21. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat Genet* [Internet].

Listopad 2014. [citirano 15.04.2022.]; 2014;46:1131–1134. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ng.3093>

22. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Ožujak 2011. [citirano 15.04.2022.]; 2011;52(3):262-70. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182061d75>

23. Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Rujan 2019. [citirano 15.04.2022.]; 2009; 104:2308–2310. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.336>

24. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Listopad 2017. [citirano 15.04.2022.]; 2017;112:1604–1611. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.85>

25. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. Veljača 2017. [citirano 15.04.2022.]; 2017;17:1–6. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.003>

26. Khokhar AS, Seidner DL. The pathophysiology of pancreatitis. *Nutr Clin Pract* [Internet]. Veljača 2019. [citirano 22.04.2022.] 2004;19(1):5-15. Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/011542650401900105>

27. Khokhar AS, Seidner DL. The pathophysiology of pancreatitis. *Nutr Clin Pract* [Internet]. Veljača 2004. [citirano 22.04.2022] 2004;19(1):5-15. Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/011542650401900105>

28. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 01.09.2013. [citirano 27.04.2022.]; 2013;29(5):523-530. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328363e399>

29. Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of pancreatitis: role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion* [Internet]. Veljača 1999. [citirano 27.04.2022.]; 1999;60:27–33. Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000051450>

30. Weber CK, Adler G. From acinar cell damage to systemic inflammatory response: current concepts in pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. Svibanj 2001. [citirano 27.04.2022.]; 2001;1:356–362. Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000055834>
31. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* [Internet]. Siječanj 1998. [citirano 27.04.2022.]; 1998;175:76–83. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(97\)00240-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(97)00240-7)
32. Bentrem DJ, Joehl RJ. Pancreas: healing response in critical illness. *Crit Care Med* [Internet]. Kolovoz 2003. [citirano 03.05.2022.]; 2003;3:582-589. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000081428.35729.73>
33. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. Travanj 2006. [citirano 03.05.2022.]; 2006;30(2):143-56. Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/0148607106030002143>
34. Sathiyasekaran M, Biradar V, Ramaswamy G, Srinivas S, Ashish B, Sumathi B, Nirmala D, Geetha M. Pancreatitis in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. Studeni 2016. [citirano 06.05.2022.]; 2016;83(12-13):1459-1472. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2115-1>
35. Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Lipanj 2013. [citirano 03.05.2022.]; 2013; 56(6):602–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828b36d8>
36. Hemingway DM, Johnson I, Tuffnell DJ, et al. The value of immunoreactive lipase in acute pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. Srpanj 1988. [citirano 03.05.2022] 1988; 70(4):195–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3415167/>
37. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. Veljača 2012. [citirano 04.05.2022.]; 2012; 49(1):18–31. Dostupno na: <https://doi.org/10.3109/10408363.2012.658354>

38. Skude G. Sources of the serum isoamylases and their normal range of variation with age. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1975. [citirano 04.05.2022.]; 1975; 10(6):577–84. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1179150/>
39. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, Rath S, Sharma R, Rout B, Sahu MK. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark* [Internet]. 05.08.2015. [citirano 04.05.2022.]; 2015:519534. Dostupno na: <https://doi.org/10.1155/2015/519534>
40. Baker ME, Nelson RC, Rosen MP, et al. ACR Appropriateness Criteria(R) acute pancreatitis. *Ultrasound Q* [Internet]. Prosinac 2014. [citirano 04.05.2022.]; 2014; 30(4):267–73. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/RUQ.0000000000000099>
41. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* [Internet]. Srpanj 2013. [citirano 05.05.2022.]; 2013;13(4):15. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>
42. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Rujan 2013. [citirano 05.05.2022.]; 2013; 108(9):1400–1416. Dostupno na: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
43. Nijs E, Callahan MJ, Taylor GA. Disorders of the pediatric pancreas: imaging features. *Pediatr Radiol* [Internet]. Travanj 2005. [citirano 05.05.2022.]; 2005; 35:358–373. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00247-004-1326-1>
44. Acute Pancreatitis in Pediatric Patients: Demographics, Etiology, and Diagnostic Imaging Ricardo Restrepo, Heidi E. Hagerott, Sakil Kulkarni, Mona Yasrebi, and Edward Y. Lee *American Journal of Roentgenology* [Internet]. Ožujak 2016. [citirano 05.05.2022.]; 2016;206(3):632-644. Dostupno na: <https://doi.org/10.2214/AJR.14.14223>
45. Chao HC, Lin SJ, Kong MS, Luo CC. Sonographic evaluation of the pancreatic duct in normal children and children with pancreatitis. *J Ultrasound Med* [Internet]. Studeni 2000. [citirano 05.05.2022.]; 2000;19:757–763. Dostupno na: <https://doi.org/10.7863/jum.2000.19.11.757>

46. Walsh E, Cramer B, Pushpanathan C. Pancreatic echogenicity in premature and newborn infants. *Pediatr Radiol* [Internet]. 1990. [citirano 05.05.2022.]; 1990; 20:323–325. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/BF02013164>
47. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yener Ö. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. 08.02.2015. [citirano 05.05.2022.]; 2015;96(2):151-160. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.12.017>
48. Egbert ND, Bloom DA, Dillman JR. Magnetic resonance imaging of the pediatric pancreaticobiliary system. *Magn Reson Imaging Clin N Am* [Internet]. Studeni 2013. [citirano 05.05.2022.]; 2013; 21:681–696 . Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2013.04.009>
49. Ishihara T, Yamaguchi T, Saisho H. Imaging of acute pancreatitis--the role of US, CT and MRI. *Nihon Rinsho* [Internet]. Studeni 2004. [citirano 05.05.2022.]; 2004;62(11):2040-7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15552887/>
50. O'Neill E, Hammond N, Miller FH. MR imaging of the pancreas. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 02.04.2014. [citirano 05.05.2022.]; 2014; 52:757–777. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2014.02.006>
51. Ward J, Chalmers AG, Guthrie AJ, et al. T2-weighted and dynamic enhanced MRI in acute pancreatitis: comparison with contrast enhanced CT. *Clin Radiol* [Internet]. Veljača 1997. [citirano 05.05.2022.]; 1997; 52:109–114. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(97\)80102-x](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(97)80102-x)
52. Robinson PJ, Sheridan MB. Pancreatitis: computed tomography and magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* [Internet]. Listopad 2000. [citirano 05.05.2022.]; 2000;10(3):401-8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s003300050066>
53. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, et al. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 10.07.2008. [citirano 05.05.2022.]; 2008; 6(10):1070–6. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.05.005>
54. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* [Internet]. 21.01.2009. [citirano 06.05.2022.]; 2009; 9(6):770–6. Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000210022>

55. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 1.09.2003. [citirano 06.05.2022.]; 2003; 37(5):591–5. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000197>
56. Wada K, Takada T, Hirata K, et al. Treatment strategy for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 11.12.2010. [citirano 06.05.2022.]; 2010;17(1):79-86. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0218-z>
57. Olah A, Romics L Jr. Evidence-based use of enteral nutrition in acute pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. Travanj 2010. [citirano 06.05.2022.]; 2010; 395(4):309–16. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s00423-010-0631-4>
58. Thomson A. Nutrition therapy in acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. Prosinac 2006. [citirano 06.05.2022.]; 2006; 30(2):143–56. Dostupno na: <https://doi.org/10.1177/0148607106030006536>
59. Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J, Olszewski S, Furmanek M, Walecki J, Gabryelewicz A. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas* [Internet]. Kolovoz 2010. [citirano 06.05.2022.]; 2010; 39: 863-867. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d37239>
60. Isenmann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* [Internet]. 10.04.2004. [citirano 06.05.2022.]; 2004;126(4):997–1004. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.050>
61. Yachha SK, Chetri K, Saraswat VA, et al. Management of childhood pancreatic disorders: a multidisciplinary approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Veljača 2003. [citirano 06.05.2022.]; 2003; 36(2):206–12. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/00005176-200302000-00009>

62. Ramesh J, Bang JY, Trevino J, et al. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Siječanj 2013. [citirano 06.05.2022.]; 2013; 56(1):30–5. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318267c113>
63. Mier J, Leon EL, Castillo A, et al. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* [Internet]. Veljača 1997. [citirano 06.05.2022.]; 1997; 173(2):71–5. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(96\)00425-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00425-4)
64. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database System Review*. [Internet] Cochrane Databse; 2012. [citirano 06.05.2022.] Dostupno na: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009779.pub2>
65. Troendle DM, Barth BA. ERCP can be safely and effectively performed by a pediatric gastroenterologist for choledocholithiasis in a pediatric facility. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Studeni 2013. [citirano 07.05.2022.]; 2013; 57(5):655–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000124>
66. Phillip V, Steiner JM, Algül H. Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 15.08.2014. [citirano 07.05.2022.]; 2014;5(3):158-168. Dostupno na: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v5.i3.158>
67. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* [Internet]. 07.11.2008. [citirano 07.05.2022.]; 2008;14:6273–6275. Dostupno na: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6273>
68. Wu BU, Conwell DL. Acute pancreatitis part II: approach to follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 08.05.2010. [citirano 07.05.2022.]; 2010;8:417–22. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.021>
69. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am* [Internet]. Prosinac 2002. [citirano 07.05.2022.]; 2002; 40:1211–27. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/s0033-8389\(02\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0033-8389(02)00043-x)



70. Buntain WL, Wood JB, Woolley MM. Pancreatitis in childhood. *J Pediatr Surg* [Internet]. Travanj 1978. [citirano 07.05.2022.]; 1978; 13:143–9. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(78\)80008-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(78)80008-6)
71. Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children: spectrum of disease and predictors of severity. *J Pediatr Surg* [Internet]. Lipanj 2011. [citirano 07.05.2022]; 2011;46: 1144-1149. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.044>
72. Suzuki M, Fujii T, Takahiro K, Ohtsuka Y, Nagata S, Shimizu T. Scoring system for the severity of acute pancreatitis in children. *Pancreas* [Internet]. Kolovoz 2008. [citirano 07.05.2022]; 2008; 37: 222-223. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816618e1>
73. DeBanto JR, Goday PS, Pedros MR, et al. Acute pancreatitis in children. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Srpanj 2002. [citirano 08.05.2022.]; 2002;97(7):1726-1731. Dostupno na: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05833.x>
74. Uhl W, Vogel R, Büchler MW. Surgical therapy of severe acute pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* [Internet]. Svibanj 1997. [citirano 08.05.2022.]; 1997;127(19):805-11. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9244982/>
75. Morinville CD, Lowe ME, Ahuja M, et al. Design and implementation of INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. Rujan 2014. [citirano 08.05.2022.]; 2014;59(3):360364. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000417>
76. Haija MA-El, Kumar S, Quiros JA, et al. Management of acute pancreatitis in the pediatric population: a clinical report from the north american society for pediatric gastroenterology. *Hepatol Nutrition Pancreas Committee* [Internet]. Siječanj 2018. [citirano 08.05.2022.]; 2018;66:159–76. Dostupno na: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001715>
77. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. Kolovoz 2011. [citirano 08.05.2022.]; 2011;9(8):710–7. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.04.026>

78. Szabo FK, Fei L, Cruz LA, et al. Early enteral nutrition and aggressive fluid resuscitation are associated with improved clinical outcomes in acute pancreatitis. *J Pediatr* [Internet]. Kolovoz 2015, [citirano 08.05.2022.]; 2015;167:397–402. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.05.030>

79. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized control trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* [Internet]. Siječanj 2009. [citirano 08.05.2022.]; 2009;136(1):149–59. Dostupno na: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.028>

80. Baeza-Herrera C, Velasco-Soria L, Mora-Hernández F, et al. Acute pancreatitis in childhood. Is it the same disease in adults? *Cir Cir* [Internet]. 2003. [citirano 08.05.2022.]; 2003;71(6):434-439. Dostupno na: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=571>

## 9. Životopis

Roberto Diminić rođen je 15.12.1997 u Rijeci. Nakon završene Osnovne škole Ivo Lola Ribara u Labinu, upisuje gimnazijski program srednje škole Mate Blažine u Labinu i srednju glazbenu školu Ivana Matetića Ronjgova u Puli- smjer instrumentalist harmonikaš. Tijekom srednje škole odlazi na učeničku razmjenu u SAD, gdje završava treći razred. 2016. godine upisuje studij medicine na Sveučilištu u Rijeci, kojeg završava ove godine. Tijekom studija odlazi na profesionalnu studentsku razmjenu u Brazil i aktivno sudjeluje na 6. Studentskom Kongresu Hitne medicine u Rijeci. U ljetnim mjesecima tijekom studiranja radi u ugostiteljstvu.