

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Matana Kaštelan

DVOENERGIJSKA KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA U
SLIKOVNOJ DIJAGNOSTICI AKUTNOG PANKREATITISA

Doktorski rad

Rijeka, 2025.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Zrinka Matana Kaštelan

DVOENERGIJSKA KOMPJUTORIZIRANA TOMOGRAFIJA U
SLIKOVNOJ DIJAGNOSTICI AKUTNOG PANKREATITISA

Doktorski rad

Mentor: prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.

Rijeka, 2025.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF MEDICINE

Zrinka Matana Kaštelan

DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY IN IMAGING OF
ACUTE PANCREATITIS

Doctoral thesis

Mentor: Professor Damir Miletić, MD, PhD

Rijeka, 2025.

Mentor rada: prof. dr. sc. Damir Miletić, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____ (titula, ime i prezime)

2. _____ (titula, ime i prezime)

3. _____ (titula, ime i prezime)

4. _____ (titula, ime i prezime)

5. _____ (titula, ime i prezime)

Rad ima _____ listova.

UDK: _____

PREDGOVOR

Ovaj rad je izveden na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka, pod mentorstvom prof. dr. sc. Damira Miletića.

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Damiru Miletiću na ukazanom povjerenju, stručnim savjetima i usmjerenjima tijekom izrade i oblikovanja ovoga rada.

Posebnu zahvalnost dugujem kolegi Mladenu Radiću za izuzetnu pomoć u statističkoj obradi podataka.

Također zahvaljujem radiološkim tehnolozima na predanom trudu uloženom u izvođenje pregleda koji su bili neophodni za provedbu ovoga istraživanja.

Mojem ocu hvala na svemu.

Ovaj rad posvećujem Luki i Nikoli – zbog vas sve ima smisla.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je procijeniti dijagnostičku ulogu dvoenergijske kompjutorizirane tomografije (DECT) i njezinih slikovnih biomarkera [vrijednosti atenuacije, apsorpcije joda i udjela masti (FF)] u evaluaciji akutnog pankreatitisa (AP).

Ispitanici i metode: Retrospektivno su analizirana ukupno 134 ispitanika (72 s AP-om i 62 kontrolna ispitanika). Svim ispitanicima učinjen je DECT trbuha u razdoblju od 1. studenog 2019. do 31. svibnja 2022. godine. U skupini bolesnika s AP-om na jednim mapama analizirana je prisutnost nekroze gušterače, a kod svih ispitanika su izmjerene vrijednosti atenuacije, apsorpcije joda i FF u tri segmenta gušterače (glavi, trupu i repu). Analizirani su demografski podatci, a kod bolesnika s AP-om i podatci o etiologiji, komorbiditetu, odabranim fiziološkim i laboratorijskim parametrima.

Rezultati: Vrijednosti apsorpcije joda bile su značajno veće u intersticijskom edematoznom AP-u u odnosu na nekrotizirajući tip bolesti i kontrolnu skupinu (oba $p < 0,05$). Pragovi apsorpcije joda za detekciju nekroze tkiva gušterače iznosili su $\leq 2,2$ mg/ml u glavi (AUC = 0,893), $\leq 2,3$ mg/ml u trupu (AUC = 0,88) i $\leq 2,4$ mg/ml u repu (AUC = 0,891). Udio masti bio je značajno veći u glavi i trupu gušterače bolesnika s AP-om u odnosu na kontrolnu skupinu (oba $p < 0,001$), a u repu gušterače razlika je bila značajna samo kod nekrotizirajućeg AP-a ($p = 0,028$). Najčešća je etiologija bila bilijarna (62,5 %), značajno češća kod žena (77,1 %) ($p = 0,0243$). Arterijska hipertenzija pokazala je povezanost s težim oblikom bolesti prema skorima BISAP (Mann–Whitney U = 36; $p = 0,015$), a prema skorima mCTSI u podskupini s nekrotizirajućim tipom bolesti (Mann–Whitney U = 64; $p < 0,001$). Puls je bio značajno brži kod bolesnika s nekrotizirajućim AP-om u usporedbi s intersticijskim edematoznim tipom ($96 \pm 24,4$ otkucaja/min prema $85 \pm 14,8$ otkucaja/min; $p = 0,049$). Povećane vrijednosti glukoze pri prijemu bile su povezane s težim kliničkim tijekom bolesti prema bodovnim sustavima mCTSI (Spearman $\rho = 0,3481$; $p = 0,0031$), APACHE II ($\rho = 0,4481$; $p = 0,0001$) i BISAP ($\rho = 0,4557$; $p = 0,0001$) te s duljom hospitalizacijom ($\rho = 0,3283$; $p = 0,0049$). ROC analiza za predikciju težeg oblika bolesti (BISAP ≥ 3) na temelju glukoze potvrdila je njezinu umjerenu prognostičku snagu (AUC = 0,755). Bolesnici s nekrotizirajućim tipom AP-a imali veće vrijednosti glikemije u odnosu na podskupinu s intersticijskim edematoznim pankreatitisom (Mann–Whitney U = 340; $p = 0,0017$).

Zaključak: Apsorpcija joda u tkivu gušterače pokazala se značajnim slikovnim biomarkerom, neovisnim o vrijednostima atenuacije i FF-a. Vrijednosti apsorpcije joda omogućuju razlikovanje morfoloških tipova AP-a i rano prepoznavanje bolesnika s povećanim rizikom za razvoj nekroze. Bolesnici su imali tipičan mediteranski profil, s dominantno bilijarnom etiologijom. Od komorbiditeta arterijska hipertenzija pokazala se kao prediktor težeg oblika bolesti. Puls je bio značajno brži u bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom. Glukoza se pokazala kao pouzdan laboratorijski prognostički parametar.

Ključne riječi: gušterača; jod; kompjutorizirana tomografija; mast; pankreatitis.

SUMMARY

Objectives: The study aimed to evaluate the diagnostic role of dual-energy computed tomography (DECT) and its imaging biomarkers [attenuation values, iodine absorption, and fat fraction (FF)] in the assessment of acute pancreatitis (AP).

Patients and Methods: A total of 134 participants were retrospectively analyzed (72 with AP and 62 controls). All participants underwent abdominal DECT between November 1, 2019, and May 31, 2022. In the AP group, pancreatic necrosis was assessed on iodine maps. For all participants, attenuation values, iodine absorption, and FF were measured in three pancreatic segments: head, body, and tail. Demographic data were analyzed, and for AP patients, etiology, comorbidities, and selected physiological and laboratory parameters were also evaluated.

Results: Iodine absorption values were significantly higher in interstitial edematous AP compared to necrotizing disease and the control group (both $p < 0.05$). The iodine absorption thresholds for detecting pancreatic necrosis were ≤ 2.2 mg/mL in the head (AUC = 0.893), ≤ 2.3 mg/mL in the body (AUC = 0.88), and ≤ 2.4 mg/mL in the tail (AUC = 0.891). The FF was significantly higher in the pancreatic head and body of AP patients compared to controls (both $p < 0.001$), and in the pancreatic tail, the difference was only significant for necrotizing AP ($p = 0.028$). The most common etiology was biliary (62.5 %), significantly more frequent in women (77.1 %) ($p = 0.0243$). Arterial hypertension was associated with more severe disease according to the BISAP score (Mann–Whitney U = 36; $p = 0.015$) and, in the necrotizing subgroup, according to the mCTSI score (Mann–Whitney U = 64; $p < 0.001$). Pulse was significantly higher in patients with necrotizing AP compared to interstitial edematous AP (96 ± 24.4 beats per minute vs. 85 ± 14.8 beats per minute; $p = 0.049$). Increased glucose levels at admission were associated with a more severe clinical course according to the mCTSI (Spearman $\rho = 0.3481$; $p = 0.0031$), APACHE II ($\rho = 0.4481$; $p = 0.0001$), and BISAP ($\rho = 0.4557$; $p = 0.0001$) scores, as well as longer hospitalization ($\rho = 0.3283$; $p = 0.0049$). ROC analysis for predicting severe disease (BISAP ≥ 3) based on glucose confirmed its moderate prognostic value (AUC = 0.755). Patients with necrotizing AP had higher glucose values compared to the interstitial edematous subgroup (Mann–Whitney U = 340; $p = 0.0017$).

Conclusions: Iodine absorption in pancreatic tissue proved to be a significant imaging biomarker, independent of attenuation and FF values. Iodine absorption values allow the differentiation of AP morphological types and early identification of patients at increased risk for necrosis. Patients exhibited a typical Mediterranean profile, with predominantly biliary etiology. Among comorbidities, arterial hypertension was a predictor of more severe disease. Pulse was significantly higher in necrotizing pancreatitis. Glucose was shown to be a reliable laboratory prognostic parameter.

Key words: Computed tomography; Fat; Iodine; Pancreas; Pancreatitis.

Sadržaj

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija.....	1
1.1.1. Osnovni fizikalni principi.....	1
1.1.2. Tehnike naknadne obrade podataka	2
1.1.3. Klasifikacija komercijalnih uređaja prema tehnologiji proizvođača	4
1.1.4. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija u bolestima gušterače	7
1.1.5. Doza zračenja	7
1.2. Gušterača	8
1.2.1. Anatomija	8
1.2.2. Embriologija i razvojne anomalije	8
1.2.3. Histologija	9
1.3. Akutni pankreatitis	11
1.3.1. Dijagnoza i klasifikacija	11
1.3.2. Etiologija i epidemiologija	13
1.3.3. Patofiziologija	13
1.3.4. Slikovne dijagnostičke metode.....	14
1.3.4.1. Ultrazvuk.....	14
1.3.4.2. Kompjutorizirana tomografija	15
1.3.4.3. Magnetska rezonancija	17
1.3.5. Procjena težine akutnog pankreatitisa	19
1.3.5.1. Bodovni sustavi	19
1.3.5.1.1. Klinički bodovni sustavi.....	19
1.3.5.1.1.1. Sustav APACHE II.....	19
1.3.5.1.1.2. Sustav BISAP	20
1.3.5.1.1.3. Ransonovi kriteriji	21
1.3.5.1.2. Radiološki bodovni sustavi.....	23
1.3.5.1.2.1. CT indeks težine	23
1.3.5.1.2.2. Modificirani CT indeks težine.....	23
1.3.5.2. Pojedinačni biokemijski markeri	24
1.3.6. Liječenje	24
1.3.6.1. Nadoknada tekućine	25
1.3.6.2. Liječenje bola	25
1.3.6.3. Prehrana.....	25
1.3.6.4. Uloga antibiotika	25
1.3.6.5. Liječenje uzroka	26

1.3.6.6. Kirurški zahvati	26
1.4. Pankreatična lipomatoza.....	27
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	28
3. ISPITANICI I METODE	29
3.1. Ispitanici	29
3.2. Metode.....	31
3.2.1. Protokol skeniranja i rekonstrukcija slika	31
3.2.2. Analiza DECT slika.....	31
3.2.3. Statistička analiza	33
4. REZULTATI.....	34
4.1. Demografska obilježja ispitanika, njihovi međusobni odnosi i odnos prema ishodima bolesti.	34
4.1.1. Osnovna demografska obilježja ispitanika (spol, dob i indeks tjelesne mase).....	34
4.1.2. Analiza podskupina unutar skupine s akutnim pankreatitisom	36
4.1.3. Odnos etiologije i osnovnih demografskih obilježja bolesnika u skupini s akutnim pankreatitisom	38
4.1.4. Povezanost komorbiditeta s težinom akutnog pankreatitisa prema bodovnim sustavima mCTSI i BISAP	39
4.2. Značajke slikovnih biomarkera i njihov utjecaj na ishod bolesti	41
4.2.1. Procjena pouzdanosti između istraživača u analizi DECT slika	41
4.2.2. Rezultati DECT mjerenja	42
4.2.3. Rezultati DECT mjerenja i bodovnih sustava APACHE II i mCTSI.....	49
4.3. Procjena dijagnostičke i prognostičke vrijednosti osnovnih fizioloških parametara.....	50
4.4. Odabrane laboratorijske pretrage: dijagnostička uloga, prognostička vrijednost i klinička primjena.....	53
5. RASPRAVA.....	59
5.1. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija u evaluaciji akutnog pankreatitisa: Analiza perfuzije i razlikovanje normalnog od upalom zahvaćenog pankreatičnog tkiva	59
5.1.1. Indikacije za CT dijagnostiku i raspodjela morfoloških tipova bolesti	59
5.1.2. Optimalna faza DECT skeniranja.....	60
5.1.3. Vrijednosti atenuacije i apsorpcija joda.....	60
5.1.4. Pragovi apsorpcije joda u razlikovanju morfoloških tipova akutnog pankreatitisa.....	61
5.1.5. Udio masti u pankreatičnom tkivu i njegova povezanost s akutnim pankreatitisom	61
5.1.6. Korelacija vrijednosti bodovnih sustava APACHE II i mCTSI s parametrima DECT-a	62
5.1.7. Usporedna analiza slikovnih metoda i dijagnostičke prednosti dvoenergijskog CT-a u odnosu na jednoenergijski CT u akutnom pankreatitisu	63
5.2. Analiza demografskih, etioloških i kliničkih (komorbiditet, fiziološki parametri) obilježja bolesnika i laboratorijskih parametara u akutnom pankreatitisu	64
5.2.1. Demografska obilježja i njihov utjecaj na tijek bolesti	64
5.2.2. Morfološki tipovi akutnog pankreatitisa i njihova klinička značajnost.....	65

5.2.3. Etiološki čimbenici i njihova povezanost s demografskim obilježjima	66
5.2.4. Komorbiditet i njegov utjecaj na tijek i ishod bolesti.....	67
5.2.5. Fiziološki parametri kao rani pokazatelji težine bolesti	67
5.2.6. Vrijednosti odabranih laboratorijskih pretraga u procjeni težine i praćenju bolesti.....	68
5.3. Ograničenja ovog istraživanja i prijedlozi za buduća.....	69
6. ZAKLJUČCI	71
6.1. Radiološki zaključci – uloga dvoenergijske kompjutorizirane tomografije u evaluaciji akutnog pankreatitisa	71
6.2. Demografska obilježja ispitanika i etiologija akutnog pankreatitisa.....	71
6.3. Komorbiditet i klinički tijek akutnog pankreatitisa.....	72
6.4. Fiziološki parametri u akutnom pankreatitisu	72
6.5. Laboratorijski parametri u akutnom pankreatitisu	72
6.6. Opći zaključak.....	72
7. LITERATURA	73
ILUSTRACIJE	87
POPIS POKRATA	89
ŽIVOTOPIS	91

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija

Kompjutorizirana (računalna) tomografija (engl. *Computed Tomography*, CT) predstavlja slojevenu slikovnu dijagnostičku metodu visoke prostorne rezolucije i velike brzine prikupljanja podataka. Primjenjuje se u širokom rasponu kliničkih indikacija, kako kod akutnih tako i kroničnih patoloških stanja, uključujući i patologiju gušterače.

Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija (engl. *Dual-Energy CT*, DECT) napredna je CT tehnologija koja koristi različite energijske spektre X-zraka radi razlikovanja i kvantifikacije materijala [1]. Upravo je to najveća prednost DECT-a u odnosu na konvencionalni jednoenergijski CT (engl. *Single-Energy CT*, SECT). Dodatne prednosti uključuju smanjenje broja faza skeniranja, manju potrebnu količinu kontrastnog sredstva i smanjenje metalnih artefakata [2–4].

U svojim počecima, krajem 1970-ih i početkom 1980-ih godina, DECT se koristio isključivo u eksperimentalne svrhe, a mogućnosti kliničke primjene nije bilo. Tadašnja tehnološka ograničenja, poput nedovoljne brzine i potrebe za dva odvojena prikupljanja podataka iz rendgenskih cijevi te debljine slojeva skeniranja, rezultirala su s jedne strane artefaktima zbog pomicanja, a s druge strane visokim dozama zračenja čime je onemogućena njegova klinička uporaba [5–7]. Od 2006. godine, zahvaljujući napretku tehnologije CT skeniranja (osobito brzine prikupljanja podataka), smanjenju doze zračenja, smanjenju šuma i boljoj prostornoj rezoluciji, započela je uporaba DECT-a u komercijalne dijagnostičke svrhe [8]. Ipak, unatoč prednostima, uporaba DECT-a još uvijek nije široko prihvaćena niti je uključena u standardnu praksu [9]. Razlozi za to uključuju ograničenu dostupnost tehnologije, potrebu za dodatnom izobrazbom osoblja, dodatno vrijeme za obradu podataka kao i stav da konvencionalni SECT pruža zadovoljavajuće dijagnostičke informacije u rutinskoj kliničkoj praksi.

1.1.1. Osnovni fizikalni principi

Konvencionalni SECT koristi polikromatski snop iz jedne rendgenske cijevi koji prolaskom kroz tkivo pacijenta nejednoliko slabi (atenuira) i hvata se na detektorima te pruža samo ograničene podatke o sastavu tkiva. Dva su glavna fizikalna procesa koja utječu na slabljenje X-zraka. To su Comptonovo (nekoherentno) raspršenje i fotoelektrički učinak, dok se učinak Rayleighovog (koherentnog) raspršenja smatra zanemarivim. Pri standardnim naponima rendgenskih cijevi Comptonovo raspršenje ima najveći doprinos ukupnom slabljenju i uglavnom ovisi o elektronskoj gustoći tkiva, a tek minimalno o naponu i spektru cijevi. Dobiveni podatci se potom uporabom računalnih algoritama obrađuju i pretvaraju u CT presjeke prikladne za dijagnostičku analizu.

S druge strane, DECT se temelji na snimanju s dva energijska spektra. Na temelju dobivenih podataka generiraju se miješane slike sive skale koje izgledaju kao kod SECT-a i koriste se u rutinskoj

dijagnostičkoj obradi. Ključna prednost DECT-a proizlazi iz različite atenuacije X-zraka pri različitim energijama koja ovisi o elementarnom sastavu tkiva i omogućuje dobivanje slika na kojima je moguće dodatno razlikovanje materijala i karakterizacija tkiva [1]. Za karakterizaciju materijala DECT-om najvažniji je fotoelektrični učinak koji je ovisan o atomskom broju (Z), tj. broju protona u jezgri elemenata analiziranog tkiva. Kod fotoelektričnog učinka X-zraka prilikom apsorpiranja izbacuje elektron iz K-ljuske atoma (ljuska u elektronskom omotaču atoma najbliža jezgri) elemenata koji čine strukturu tkiva. Atenuacija materijala izloženog snopu fotona dostiže maksimum blizu k -ruba (k -rub predstavlja energiju vezanja u K-ljusci) čime se postiže naglo povećanje apsorpcije. Elementi s većim atomskim brojem i s velikom razlikom u atomskom broju ovisniji su o energiji i mogu se DECT-om razlikovati od materijala s manjim atomskim brojem. Na primjer, vrijednost k -ruba joda iznosi 33,2 kiloelektronvolta (keV), a iako vrijednost k -ruba kalcija iznosi 4 keV, uzrokuje znatno veću atenuaciju fotona pri nižim razinama energije od mekih tkiva koja imaju vrlo niske vrijednosti k -ruba (u rasponu od 0,01 keV do 0,53 keV), s malom varijabilnosti atenuacijskih vrijednosti. Većina elemenata u tijelu ima niske ili slične atomske brojeve (vodik $Z = 1$, ugljik $Z = 6$, dušik $Z = 7$ i kisik $Z = 8$) i nizak fotoelektrični učinak te se ne mogu međusobno pouzdano razlikovati na temelju spektralnih svojstava. Od elemenata koji se prirodno nalaze u ljudskom tijelu kalcij ima relativno visok atomski broj ($Z = 20$) i stoga izraženiji fotoelektrični učinak. Većina kontrastnih sredstava što se koriste kod CT-a sadrže jod ($Z = 53$) koji ima izražen snažan fotoelektrični učinak [10,11]. Kod SECT-a, kalcij i jod ovisno o njihovoj relativnoj gustoći imaju slične vrijednosti atenuacije izražene u Hounsfieldovim jedinicama (engl. *Hounsfield units*, HU). Međutim, DECT omogućuje njihovo razlikovanje zahvaljujući različitim svojstvima apsorpcije X-zraka ovisno o različitoj razini energije pri čemu dolazi do spektralne separacije između podataka dobivenih na visokoj i niskoj energiji [12].

1.1.2. Tehnike naknadne obrade podataka

Ovisno o vrsti CT skenera, obrada podataka DECT-om može se provesti u projekcijskoj domeni (prije rekonstrukcije slike) ili u prostornoj domeni (nakon rekonstrukcije slike) visoke ili niske energije [9,13]. Nakon skeniranja na različitim energijama i prikupljanja dviju skupina podataka, softverskim tehnikama naknadne obrade (engl. *post-processing techniques*) mogu se proizvesti tri glavne vrste slika:

1. miješane slike sive skale – ove slike nastaju kombinacijom podataka iz cijevi visoke energije i cijevi niske energije podešavanjem njihovih udjela kako bi simulirale i vizualno odgovarale konvencionalnim SECT slikama pri vršnom naponu od 120 kilovolta (engl. *kilovoltage peak*, kVp) na koje su radiolozi naviknuti kod rutinske interpretacije. One se automatski šalju i pohranjuju u sustavu za pohranu slika i komunikaciju (engl. *picture archiving and communication system*, PACS), a na njima nije moguće raščlanjivanje materijala [9,11,13].

2. slike raščlanjivanja materijala (engl. *material decomposition images*) – koriste svojstvo razlike u atenuaciji različitih materijala (npr. joda, kalcija, masti) pri različitim energijama u naknadnoj obradi za

prikazivanje raspodjele i kvantifikaciju određenog materijala ili njegovo virtualno uklanjanje u svakom vokselu unutar tkiva [14].

Algoritmi raščlanjivanja materijala (engl. *material decomposition algorithms*) omogućuju uklanjanje ili izdvojeno prikazivanje pojedine komponente. Ovisno o proizvođaču, algoritmi raščlanjivanja mogu se primijeniti na sirove podatke u projekcijskoj domeni za razlikovanje dvaju materijala ili u prostornoj domeni za razlikovanje triju materijala [14,15].

Uklanjanje piksela koji sadrže jod omogućuje generiranje virtualno nativnih (engl. *virtual-non-contrast*, VNC) slika prihvatljive kakvoće koje oponašaju prave native (bez kontrasta) (engl. *true-non-contrast*, TNC) slike [16]. Tako se skraćuje vrijeme skeniranja i smanjuje se doza zračenja [11,17–19]. Međutim, nekoliko studija ukazalo je na određena ograničenja. Kod VNC slika vrijednosti atenuacije mogu biti veće u usporedbi s TNC slikama, a zapažene su i međusobne varijacije vrijednosti atenuacije među različitim tipovima skenera. Također, na VNC slikama se mogu podcijeniti ili previdjeti manji kalcifikati, a nepotpuno uklanjanje joda za posljedicu može imati lažne nalaze [20–23].

Jodne mape (engl. *iodine maps*) omogućuju vizualizaciju rasporeda i koncentracije joda u tkivima tako da se različitim tonovima boje kvalitativno prikaže sadržaj joda i preklopi na slike sive skale čime se poboljšava uočavanje suptilnijih razlika u imbibiciji kontrastnim sredstvom. Omogućena je i kvantifikacija određenih sastavnica (udjela joda ili udjela masti) unutar zadanih područja interesa (engl. *region of interest*, ROI) [24]. Između uređaja različitih DECT tehnologija može postojati razlika u kvantitativnim vrijednostima joda za određivanje praga razlikovanja vaskulariziranih i nevaskulariziranih tvorevina, ali se nije pokazala statistički značajnom. Normalizacija kvantifikacije joda u odnosu na aortu dodatno smanjuje tu varijabilnost [25].

3. slike selektivne za energiju (engl. *energy-selective images*) – uključuju Rho-Z mape (omogućuju polukvantitativnu procjenu materijala uporabom mapa efektivnog atomskog broja i gustoće elektrona) i virtualno monoenergijske slike (engl. *virtual monoenergetic images*, VMI) koje oponašaju slike što bi se dobile potpuno monoenergijskom X-zrakom [9,13]. Korištenjem različitih omjera podataka naknadnom obradom mogu se stvoriti slike na energijskim razinama širokog raspona, od 40 keV do 200 keV [26]. Primjenom niskoenergijskih slika poboljšava se omjer između kontrasta i šuma (engl. *contrast to noise ratio*, CNR), ali uz smanjenu prostornu rezoluciju i veći šum. To je značajno jer se na nižim energijama povećava kontrastnost joda čime se poboljšava mogućnost uočavanja patoloških tvorevina [24]. Nasuprot tome, visokoenergijske slike imaju bolji odnos signala i šuma (engl. *signal to noise ratio*, SNR) što je bitno kod smanjivanja artefakata metalnih proteza, ali uz ograničenu kontrastnost mekih tkiva. Slike na 52 keV pokazale su veću srednju vrijednost atenuacije tkiva gušterače u usporedbi s konvencionalnim SECT-om na 120 kVp i veći CNR između normalnog i oštećenog tkiva gušterače što utječe na bolje uočavanje diskretnih razlika u kontrastnoj imbibiciji tkiva gušterače, uz potrebu za manjom količinom jednog kontrastnog sredstva i uz manju dozu zračenja [3,27–30].

1.1.3. Klasifikacija komercijalnih uređaja prema tehnologiji proizvođača

Komercijalni DECT uređaji mogu se podijeliti prema tehničkoj izvedbi na uređaje s dvije cijevi i dva detektora ili s jednom cijevi i jednim detektorom. Nadalje, uređaji se mogu razlučiti na one koji se oslanjaju na tehnologiju rendgenske cijevi ili one koji primarno koriste tehnologiju detektora [1,13,31]. Tako razlikujemo nekoliko tipova uređaja:

1. dvoizvorni DECT (engl. *Dual-Source DECT*, dsDECT) – Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka. Ova tehnologija koristi dvije rendgenske cijevi različite energije (spektar niže energije je raspona 80–100 kVp, a spektar više energije je raspona 140–150 kVp) koje su postavljene pod kutom od 90 ° ili 95 °, s dva odvojena detektora [1,13]. Budući da trenutačna komercijalna tehnologija ne omogućuje generiranje monokromatskih rendgenskih snopova, koriste se dva polikromatska snopa čija je maksimalna energija određena naponom cijevi [10]. Radi smanjenja preklapanja koristi se kositreni filtar koji reducira zrake niže energije cijevi visokoenergijskog spektra i tako poboljšava spektralnu separaciju [12]. Nedostatci ovog tipa skenera uključuju manje polje skeniranja (engl. *field of view*, FOV) (od 26, 33 ili 35,5 cm) zbog ograničenja drugog detektora veličinom kućišta uređaja, vremensku neusklađenost između skeniranja cijevi visoke i niske energije za jednu četvrtinu vremena rotacije (kašnjenje oko 70 ms), mogući rasap između parova cijevi i detektora (ispravlja se pomoću elemenata detektora i metodama rekonstrukcije slike) kao i veće troškove zbog potrebe za dodatnim hardverom [1,15]. Ograničenja vezana uz cijev niže energije uključuju veći šum kod pacijenata veće tjelesne mase i kod metalnih implantata što može negativno utjecati na preciznost raščlanjivanja materijala i povećati vjerojatnost artefakata [32].

2. jednoizvorni DECT s brzim prebacivanjem napona cijevi (engl. *Single-Source DECT with Rapid kVp switching*, rsDECT) – GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, Sjedinjene Američke Države; Canon Medical Systems, Ōtawara, Tochigi, Japan.

Ovaj tip DECT-a ima generator koji tijekom svake rotacije cijevi omogućuje vrlo brzo prebacivanje između niskog napona od 80 kVp i visokog napona od 135–140 kVp, s kutnim pomakom od 0,5 °. Pri konstantnoj struji cijevi na vrijeme izlaganja niskoj energiji otpada oko 65 %, a visokoj oko 35 % [33]. Prednosti uključuju izvrsnu vremensku rezoluciju, široki FOV od 50 cm i raščlanjivanje materijala u projekcijskoj domeni [1,34]. Ograničenja u modulaciji struje tijekom prebacivanja između niže i više energije dovode do relativno manjeg udjela spektra niže energije u odnosu na višu, a to se nadoknađuje većim vremenskim udjelom snimanja pri nižoj energiji i spektralnom rekonstrukcijom [1,15].

3. DECT s dvostrukim slojem detektora (engl. *Dual-layer DECT*) – Philips Healthcare, Andover, Massachusetts, Sjedinjene Američke Države.

Kod ovog tipa DECT-a energija snopa tijekom snimanja je fiksna (120 ili 140 kVp), a spektralna separacija se vrši na razini dvaju slojeva detektora različite, ali prilagodljive debljine. Pritom gornji sloj apsorbira fotone niže, a donji više energije. Moguć je dodatni međuslojni filtar koji može poboljšati separaciju [1]. Prednosti su izvrsna vremenska rezolucija, očvršćivanje snopa uslijed apsorpcije

niskoenergijskih fotona u gornjem sloju, postojano visok vršni napon koji omogućuje veću ukupnu snagu X-zraka (korisno kod krupnijih pacijenata), široki FOV (50 cm), a razlaganje materijala se vrši u projekcijskoj domeni [15]. U nedostatke se ubrajaju slabija energetska separacija zbog preklapanja između niskoenergijskih i visokoenergijskih fotona (međuslojni filtar je poboljšava, ali uz manju učinkovitost doze), smanjenje udjela niskoenergijskog spektra kod objekata visoke atenuacije, nemogućnost uravnoteženja niskoenergijskog i visokoenergijskog spektra na izvoru te osjetljivost na raspršivanje između slojeva detektora [1].

4. jednoizvorni DECT s podijeljenim filtrom (engl. *Split-filter DECT*) – Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka.

Ovaj sustav koristi jednu cijev i jedan detektor s podijeljenim filtrom (kositar-zlato) za razdvajanje rendgenskog snopa (120 kVp) u spektre fotona visoke (kositar) i niske (zlato) energije [35]. Prednosti su široko polje skeniranja (50 cm), mogućnost korištenja višeg napona cijevi (140 kV) kod krupnijih pacijenata, a hardverski je manje kompleksan i može se nadograditi na neke postojeće modele skenera [1,13]. Nedostatci uključuju moguću unakrsnu raspršenost između zraka i spektralno preklapanje u središnjem dijelu snopa (2-3 mm), miješanje spektara na rubovima detektora, dulje trajanje skeniranja, potrebu za većom snagom cijevi (zbog dvostruke filtracije) i slabu vremensku rezoluciju (zbog potrebe za skeniranjem svakog voksela na obje energije) [13,31,34].

5. jednoizvorni DECT sa sekvencionalnim prikupljanjem podataka (engl. *Single-Source DECT with sequential acquisitions*) – Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka; Canon Medical Systems, Ōtawara, Tochigi, Japan.

Ova tehnologija predstavlja najjednostavniji pristup s dva uzastopna skeniranja pri različitim naponima (80 kVp i 130 ili 140 kVp), uz opcionalno filtriranje, a FOV iznosi 50 cm [1,36]. Prednosti su hardverska jednostavnost i široko polje skeniranja. Velik nedostatak je značajno vremensko kašnjenje između snimanja na višim i nižim energijama što ograničava njegovu primjenu na preglede bez uporabe kontrastnog sredstva [10].

Najvažnija obilježja pojedinih DECT tehnologija su ukratko prikazana u tablici 1.

Tablica 1. Usporedba različitih tehnologija dvoenergijske kompjutorizirane tomografije

Tehnologija	dsDECT	rsDECT	DECT s dvostrukim slojem detektora	Jednoizvorni DECT s podijeljenim filtrom	Jednoizvorni DECT sa sekvencionalnim prikupljanjem podataka
Proizvođač	Siemens Healthineers	GE Healthcare; Canon Medical Systems	Philips Healthcare	Siemens Healthineers	Siemens Healthineers; Canon Medical Systems
Spektralna rezolucija	vrlo dobra	vrlo dobra	umjerena do dobra	dobra	zadovoljavajuća
Kvaliteta slike i fleksibilnost rekonstrukcije	- visoka - dobar SNR - manji FOV - drugog detektora - moguć rad pri višim energijama za smanjenje artefakata	- obično odlična - dobra vremenska rezolucija - modulacija mA može biti otežana zbog stalnih promjena kV	- visoka vremenska rezolucija - raščlanjivanje materijala u projekcijskoj domeni - dobra za standardne protokole - spektri se djelomično preklapaju	- trajanje skeniranja može biti dulje - potencijalna unakrsna raspršenost u središtu snopa	- dobra za preglede bez kontrasta
Maksimalni FOV (cm)	26; 33; 35,5	50	50	50	50
Cijena	visoka	srednja do visoka	srednja do visoka	niža u usporedbi s dsDECT-om	niža u usporedbi s drugim tehnologijama

DECT: dvoenergijska kompjutorizirana tomografija; dsDECT: dvoizvorni DECT; FOV: polje skeniranja; kV: kilovolt; mA: miliamper; rsDECT: jednoizvorni DECT s brzim prebacivanjem napona cijevi; SNR: odnos signala i šuma

1.1.4. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija u bolestima gušterače

Dosadašnja istraživanja pokazala su da DECT ima prednost u odnosu na SECT u slikovnoj obradi upalnih, traumatskih i tumorskih promjena gušterače [29,37]. Utvrđena je dobra podudarnost između TNC i VNC vrijednosti u tkivu gušterače, a to omogućuje izostavljanje TNC skeniranja čime se skraćuje vrijeme pregleda i smanjuje doza zračenja [19,38]. U odnosu na SECT, DECT pouzdanije razlikuje normalno tkivo gušterače od žarišnih solidnih i cističnih tvorevina i to uz potreban manji volumen kontrastnog sredstva. Pritom nije zabilježen negativan utjecaj na CNR i kakvoću slike [3,39]. Nadalje, DECT omogućuje kvantifikaciju udjela masti (engl. *fat fraction*, FF) u gušterači [40]. Uz to, DECT slike doprinose sigurnosti radiologa u tumačenju nalaza [41].

1.1.5. Doza zračenja

Hardverski napredak i softverske inovacije značajno su pridonijele smanjenju doze zračenja suvremenih DECT uređaja, a uključuju optimizaciju napona, spektralnu filtraciju, povećanu osjetljivost detektora, brže prikupljanje podataka i primjenu iterativnih rekonstrukcija [1,42–44]. Na primjer, kod dsDECT-a podatci se prikupljaju iz cijevi niske i visoke energije pri čemu se doza zračenja raspodjeljuje između tih dviju komponenti. Zatim se računalnim algoritmima naknadne obrade i korištenjem iterativnih rekonstrukcija kombinira tako da ukupna doza ostane podjednaka ili često niža od doze kod SECT-a. Dodatno, kod DECT pregleda moguće je naknadnom obradom iz post-kontrastnih slika generirati VNC slike čime se smanjuje potreba za višefaznim protokolima i skeniranjem TNC slika [45,46]. Zahvaljujući tehnološkom napretku, DECT se može koristiti uz doze zračenja jednake ili manje od onih kod SECT-a.

1.2. Gušterača

1.2.1. Anatomija

Gušterača (lat. *pancreas*) je izdužena žlijezda lobularnih kontura, prosječne dužine oko 15–20 cm. Smještena je u prednjem pararenalnom prostoru i prirasla je uz stražnju trbušnu stijenku. Dijeli se na glavu, vrat, trup i rep ili, jednostavnije, glavu, trup i rep. Glava je sploštena od naprijed prema natrag i izgleda poput diska koji je odozgo prema dolje položen unutar zavoja dvanaesnika, a desno od gornje mezenterične vene. Uncinatni nastavak je dio glave koji je izdužen dorzokaudalno i usmjeren prema lijevo iza gornje mezenterične vene i arterije te se prislanja uz uzlazni dio dvanaesnika. Vrat je uski dio smješten ispred gornje mezenterične vene. Trup se nalazi iza omentalne burze i želuca, a također je splošten anteroposteriornom i ima prednju i stražnju površinu koje se sastaju u gornjem rubu. Donji je rub širi i ujedno čini donju površinu. Rep je krajnji lijevi dio gušterače i može doticati slezenu, ali i slobodno završavati u frenikolijenalnom ligamentu. Prijelaz između trupa i repa nije sasvim jasno određen i otprilike je na polovici od početka trupa do kraja repa gušterače. Glavni gušteračni kanal započinje u repu i pruža se po dužoj osi gušterače, a u njega se cijelom dužinom pod pravim kutom ulijeva oko 20–30 postraničnih kanala. Promjer glavnog gušteračnog kanala u glavi normalno iznosi do 3,5 mm, u trupu do 2,5 mm, a u repu do 1,5 mm. Wirsungov kanal se nalazi između velike papile i spoja s glavnim gušteračnim kanalom, a Santorinijev kanal je dio koji se nastavlja u prednjem dijelu glave gušterače do male papile. Gušteračni se sokovi izlijevaju u silazni dio dvanaesnika preko velike (Vaterove) i ponekad male papile [47,48]. Arterijska opskrba glave gušterače ostvaruje se putem gornje pankreatikoduodenalne arterije (grana gastroduodenalne arterije) i donje pankreatikoduodenalne arterije (grana gornje mezenterične arterije). Trup i rep su opskrbljeni preko pankreatičnih ogranaka lijenalne arterije. Venska drenaža se odvija djelomično u lijenalnu venu, a djelomično u gornju mezenteričnu venu. Limfne žile iz glave gušterače ulaze u gornje i donje pankreatične limfne čvorove, a iz trupa i repa u pankreatikolijenalne limfne čvorove. Simpatička i parasimpatička vlakna inerviraju gušteraču preko hepatičnog, lijenalnog i gornjeg mezenteričnog plexusa [47].

1.2.2. Embriologija i razvojne anomalije

Tijekom četvrtog tjedna embrionalnog razvoja na prijelazu prednjeg i srednjeg primitivnog crijeva iz osnove endoderma dvanaesnika nastaju ventralni (hepatični divertikul) i dorzalni pupoljak. Iz hepatičnog se divertikula razvijaju ventralni pankreas (osnova za razvoj dorzalnog dijela glave i uncinatnog nastavka gušterače s kanalnim sustavom) te dio bilijarnog sustava (žučnjak, izvanjetreni i središnji unutarjetreni žučni vodovi). Iz dorzalnog pupoljka, koji se razvija iz dorzalnog mezogastrija, razvija se dorzalni pankreas, a on je osnova za razvoj ventralnog dijela glave, vrata, trupa i repa s kanalnim sustavom. U četvrtom tjednu dijelovi gušterače koji se razvijaju iz ventralnog pupoljka rotiraju

u smjeru kazaljke sata posteriorno od dvanaesnika. Tijekom sedmog tjedna embrionalnog razvoja spajaju se dorzalni i ventralni pankreatični kanali u predjelu vrata. Dijelovi gušterače koji se dreniraju preko pojedinih kanala mogu varirati. U pravilu dorzalni pankreatični kanalni sustav drenira rep, trup i ventralni dio glave, a ventralni dio kanalnog sustava drenira dorzalni dio glave gušterače. Dio dorzalnog kanala proksimalno od točke dorzo-ventalnog spoja (prema repu gušterače) glavni je pankreatični kanal, a Wirsungov je kanal dio ventalnog kanala između spoja s glavnim pankreatičnim kanalom i velike papile. Ako je dio između točke dorzo-ventalnog spoja u ventralnom dijelu glave gušterače prohodan i otvara se na maloj papili, naziva se Santorinijev kanal, a ako se ne otvara, ostaje kao postranični kanal. Uncinatti nastavak varijabilno dreniraju ventralni i dorzalni kanali. Najčešće su Wirsungov kanal i distalni dio glavnog žučovoda spojeni unutar Oddijeva sfinktera [48]. Anatomske inačice i kongenitalne anomalije čine široki spektar varijacija različite učestalosti. Od varijacija kanala najčešća je bifidna konfiguracija Wirsungova i Santorinijeva kanala koje se nalaze u oko 60 % populacije. Rudimentarni Santorinijev kanal prisutan je u oko 30 % populacije, dominantni Santorinijev kanal u oko 1 %, a ansa pancreatica u 0,5–0,9 % populacije [49].

Najčešća je kongenitalna anomalija gušterače tzv. podijeljeni pancreas (lat. *pancreas divisum*). Susreće se u oko 4–10 % populacije kao posljedica izostanka spajanja ventalnog i dorzalnog pankreatičnog kanala te ventralni kanal drenira samo dio gušterače koji nastaje iz ventalnog pankreatičnog pupoljka dok se veći dio gušterače drenira preko Santorinijeva kanala. Prisutan je kod pacijenata s kroničnim trbušnim bolom i idiopatskim pankretitisom, ali i kod asimptomatskih pacijenata [50]. Anularni pancreas rijetka je kongenitalna anomalija s prevalencijom 1:2 000. Javlja se zbog nepotpune rotacije ventalnog pupoljka pa gušterača obavi silazni dio dvanaesnika. I ova anomalija može biti povezana s pankreatitisom [51]. Ektopično tkivo gušterače može se naći u želucu, dvanaesniku, jejunumu, Meckelovom divertikulu i ileumu [52]. Parcijalna agenezija posljedica je nerazvijenosti ventalnog ili, što je češće, dorzalnog dijela gušterače, u različitom opsegu [53].

1.2.3. Histologija

Gušterača je složena žlijezda s egzokrinim i endokrinim dijelom. Egzokrini dio čini više od 95 % mase gušterače. Građen je od acinusa koji čine složenu tubularnu mrežu te sustava kanala (od acinusnih tubula preko intra i interlobularnih kanala do glavnog kanala). Raspoređeni su unutar veziva i povezani s krvnim žilama i živcima. U citoplazmi acinusnih stanica nalaze se zimogena granula koja sadrže enzime za razgradnju proteina (tripsin, kimotripsin i karboksipeptidazu) u inaktivnom obliku, a njihovu aktivaciju u samoj gušterači sprječava tripsinski inhibitor. U dvanaesniku se djelovanjem enterokinaze aktivira tripsin, a dalje kaskadno kimotripsin i karboksipeptidaza. Ove stanice luče i amilazu za razgradnju ugljikohidrata te lipazu za razgradnju masti. Centroacinusne i kanalne stanice luče otopinu natrijevog bikarbonata [54]. Endokrini se dio sastoji od 500 000 do 1 000 000 Langerhansovih otočića. Oni čine tek oko 1–2 % ukupne mase gušterače i luče hormone izravno u krvotok. Razvoj

Langerhansovih otočića započinje u trećem mjesecu fetalnog razvoja, pretežno u dijelu gušterače koji se razvija iz dorzalnog pupoljka. Prosječna veličina otočića iznosi 100–150 μm . Pritom su manji otočići raspršeni između acinusnih lobula dok se veći nalaze uz glavne i interlobularne kanale. U dorzalnog dijelu gušterače unutar otočića pretežno su zastupljene β -stanice (75–80 %) koje luče inzulin i amilin, α -stanice (oko 15 %) koje luče glukagon i δ -stanice (oko 5 %) koje luče somatostatin. Stanice koje luče pankreatični polipeptid (PP stanice) najzastupljenije su u uncinatnom nastavku [55]. Acinusi, kanalni sustav i Langerhansovi otočići raspoređeni su unutar vezivnog tkiva bogatog krvnim i limfnim žilama, živčanim tkivom i zvjezdastim stanicama. Langerhansovi otočići opskrbljeni su krvlju preko jedne ili više arteriola, a zatim se krv preko eferentnih žila (lat. *vasa efferentia*) usmjerava prema acinusima tvoreći inzulo-acinarni portalni sustav [56]. Kapilare su fenestrirane i imaju veću propusnost u usporedbi s kapilarnim sustavima drugih tkiva [57]. Tkivo gušterače iznimno je osjetljivo na ishemiju, a u zdravoj gušterači hormonalni i neuralni mehanizmi održavaju jednoliku perfuziju u svim njezinim dijelovima [58–60].

1.3. Akutni pankreatitis

Akutni je pankreatitis (AP) upalna bolest egzokrine gušterače. Predstavlja jednu od najčešćih bolesti gastrointestinalnog sustava i spada u vodeće uzroke bolničkog liječenja trbušne patologije. Karakterizira ga često nepredvidiv klinički tijek. U većini slučajeva bolest je blaga i samoograničavajuća, no kod približno 20 % bolesnika razvije se umjereno težak ili težak oblik. Ti teži oblici povezani su s većim rizikom komplikacija, dužim bolničkim boravkom i većom smrtnošću [61,62]. Rano prepoznavanje bolesnika s povećanim rizikom razvoja komplikacija ključno je za pravovremen i optimalan terapijski pristup.

U svrhu standardizacije dijagnostičkog postupka i kliničkog pristupa AP-u kod bolesnika starijih od 18 godina od 1992. do 2012. godine primjenjivana je Atlantska klasifikacija. Ona je 2012. godine revidirana (engl. *the revised Atlanta Classification*, RAC) i do danas predstavlja najčešće korišten sustav klasifikacije AP-a. Temelji se na konsenzusu 11 nacionalnih i međunarodnih pankreatoloških društava i u usporedbi s izvornom klasifikacijom postavila je jasnije dijagnostičke kriterije i kriterije za podjelu AP-a prema morfološkim značajkama. Također je definirala tri kategorije težine bolesti, odredila faze bolesti te precizno na temelju morfoloških obilježja definirala pankreatične i peripankreatične kolekcije u sklopu lokalnih komplikacija [63].

1.3.1. Dijagnoza i klasifikacija

Dijagnoza AP-a postavlja se kada su ispunjena najmanje dva od sljedeća tri kriterija:

1. tipičan bol u gornjem dijelu trbuha (epigastriju) koji se može širiti u leđa.
2. porast vrijednosti amilaze ili lipaze u serumu najmanje tri puta iznad gornje granice normalnih (referentnih) vrijednosti
3. tipičan nalaz metodama slikovnog prikaza [ultrazvuk (US), CT ili magnetska rezonancija (MR)] [63–65].

Prema RAC-u AP dijeli se na dva morfološka tipa:

1. intersticijski edematozni pankreatitis. To je obično blaži oblik bolesti u kojemu nema nekroze tkiva gušterače ni peripankreatičnog masnog tkiva. Radi se o češćem tipu bolesti koji je prisutan u 80–90 % bolesnika. Obično su klinički simptomi samoograničavajući i ne traju dulje od tjedan dana. Dugotrajno zatajivanje organa prisutno je u oko 1 % bolesnika, a smrtnost je niska (oko 3 %) i uglavnom je povezana s komorbiditetom [66].
2. nekrotizirajući pankreatitis. Karakteriziran je prisutnošću nekroze tkiva gušterače i peripankreatičnog masnog tkiva. Vidi se u 5–10 % bolesnika s ovom bolešću [63]. Prema zahvaćenosti razlikuju se tri podtipa bolesti:
 - 2a. nekroza tkiva gušterače i peripankreatična nekroza. Postoji kod 75 % bolesnika.
 - 2b. izolirana nekroza peripankreatičnog tkiva. Nalazi se kod 20 % bolesnika.

2c. izolirana nekroza tkiva gušterače. To je najrjeđi podtip i nalazi se kod 5 % bolesnika [67].

Izolirana nekroza peripankreatičnog tkiva povezana je s blažim kliničkim tijekom bolesti u odnosu na druga dva morfološka podtipa nekrotizirajućeg pankreatitisa [68,69].

Prema težini kliničke slike AP klasificira se u tri kategorije:

1. blagi AP. Karakterizira ga odsutnost zatajivanja organa i lokalnih i/ili sustavnih komplikacija te nizak mortalitet. Rijetko zahtijeva slojevenu slikovnu dijagnostiku, a otpust iz bolnice je najčešće tijekom rane faze bolesti.

2. umjereno teški AP. Obilježava ga prolazno (≤ 48 sati) zatajivanje organa (dišni i srčano-žilni sustav, bubrezi) i/ili prisutnost lokalnih ili sustavnih komplikacija. U usporedbi s teškim oblikom ishod je povoljan.

3. teški AP. Zatajivanje organa dišnog i srčano-žilnog sustava te bubrega dugotrajno je (≥ 48 sati) i često je udruženo s lokalnim komplikacijama. Stopa smrtnosti je visoka (oko 36–50 %) [62,63,66,70].

Suvremena literatura ističe da komorbiditet poput pretilosti, šećerne bolesti tipa 2 (DM2), srčano-žilnih i bubrežnih bolesti često pogoršava tijek i ishod AP-a [71].

Prema vremenskom tijeku AP dijeli se na dvije faze:

1. ranu fazu (obuhvaća prvi tjedan od nastupa simptoma) i

2. kasnu fazu (može trajati tjednima ili mjesecima).

Vremenska podjela AP-a nije sasvim stroga i navedene faze mogu se međusobno preklapati [62]. Ako tijekom rane faze, a koja se može produljiti u drugi tjedan, dođe do pokretanja citokinske kaskade i razvoja sindroma sustavnog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), povećava se rizik od zatajivanja organa. Tijekom prvog tjedna lokalne komplikacije nisu dominantan prognostički čimbenik težine bolesti niti je opseg morfoloških promjena u izravnoj korelaciji sa zatajivanjem organa [72,73]. Kasna faza obično se javlja u umjereno teškom ili teškom AP-om te se odlikuje perzistentnim sustavnim upalnim odgovorom ili dugotrajnim lokalnim komplikacijama. U ovoj fazi može se razviti složen imunološki odgovor poznat kao sindrom kompenzacijskog protuupalnog odgovora (engl. *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*) koji dodatno povećava rizik od razvoja infekcije [74].

Paralelno s RAC-om razvijen je (engl.) *the Determinant-Based Classification* (DCB) sustav koji procjenjuje težinu AP-a na temelju prisutnosti nekroze i zatajivanja organa. Ključna razlika između RAC-a i DCB-a je u širem spektru odlika AP-a koje uključuje RAC, poput trajanja bolesti i definiranja lokalnih komplikacija, dok DCB pridaje veće značenje inficiranoj nekrozi [75]. Kasnijom modifikacijom DCB-a bolesnici s teškim AP-om dodatno su razvrstani u dvije podskupine sa svrhom preciznije stratifikacije rizika i terapijskog pristupa [76]. Unatoč postojanju više sustava, RAC je dominantna i najčešće korištena klasifikacija AP-a u kliničkoj praksi.

1.3.2. Etiologija i epidemiologija

Najčešći uzroci AP- a su žučni kamenci (40–70 %) i prekomjerna konzumacija alkohola (25–35 %). Preostali, manje česti uzroci, uključuju metaboličke uzroke (hipertrigliceridemiju i hiperkalcijemiju), infekcije, jatrogeno uzrokovan AP, idiopatski oblik AP-a, određene lijekove te AP-e uzrokovane anatomskim i fiziološkim anomalijama, tumorima i cističnim tvorevinama [77].

U sveobuhvatnoj meta-analizi iz 2016. godine globalna incidencija AP-a iznosila je 34 bolesnika na 100 000 stanovnika [78]. Istraživanje iz 2021. godine imalo je gotovo identičnu godišnju stopu incidencije (33,7/100 000 stanovnika) [79]. Nadalje, stopa smrtnosti također je za obje studije bila podjednaka i iznosila je 1,6/100 000 stanovnika i 1,4/100 000 stanovnika [78,79].

U Europi incidencija AP-a kreće se u širokom rasponu od 4,6 do 80 bolesnika na 100 000 stanovnika, a godišnji porast od 3,4 % povezuje se sa životnim stilom, konzumacijom alkohola i boljom dijagnostikom [80]. Veća je u zemljama istočne i sjeverne Europe u odnosu na zemlje zapadnog i južnog dijela.

Etiologija varira. Konzumacija alkohola najčešći je uzrok AP-a u istočnoj, a žučni kamenci u južnoj Europi. U ostalim dijelovima Europe oba su etiološka čimbenika podjednako zastupljena [80]. Bolest se može javiti u svim dobnim skupinama, a češća je kod muškaraca. Incidencija raste s dobi i najviša je u starijih od 60 godina što je povezano sa žučnim kamencima, poglavito kod žena [80,81]. Alkoholom uzrokovan AP češći je kod muškaraca životne dobi između 35 i 44 godina. Rizik za alkoholni AP je uzročno povezan s količinom žestokih pića ispijenih u kraćem razdoblju, no ne povezuje se s konzumacijom vina. Što se tiče piva, u literaturi postoje izvjesne proturječnosti. Prema Sadr Azodi-u i suradnicima, AP nije povezan s konzumacijom piva. Za razliku od njih, Roberts i suradnici ustanovili su pozitivnu korelaciju između konzumacije piva i alkoholnog AP-a [82,83].

Regionalno istraživanje iz 2013. godine utvrdilo je u Primorsko-goranskoj županiji godišnju incidenciju AP-a za razdoblje 2000.–2009. godine od 30,2 bolesnika na 100 000 stanovnika (u rasponu od 24 do 35/100 000). Epidemiološke značajke bile su tipične za mediteranske zemlje, a to su prevladavajuća bilijarna etiologija i srednja dob bolesnika od 60 godina [81].

1.3.3. Patofiziologija

Patofiziologija AP-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. U slučaju koledokolitijaze dolazi do porasta tlaka i povećanja propusnosti u kanalnom sustavu. Alkoholom izazvan AP posljedica je kombinacije citotoksičnog učinka alkohola, opstrukcije i refluksa [84]. Ključni mehanizam uključuje preuranjenu aktivaciju gušteračnih enzima unutar acinusnih stanica, njihovo istjecanje iz oštećenih stanica, autodigestiju tkiva te kompleksnu kaskadu imunoloških događaja mehanizmima koji nisu sasvim razjašnjeni, pritom uzrokujući oštećenje tkiva i disfunkciju gušterače, a ponekad i udaljenih organa [85]. Drugi čimbenici uključuju preopterećenje unutarstaničnim kalcijevim ionima, disfunkciju

mitohondrija, oštećenu autofagiju, stres endoplazmatskog retikuluma i poremećaj eksosoma u kontroli normalnih uloga stanica egzokrine gušterače [86].

Nekoliko je potencijalnih mehanizama preuranjene aktivacije enzima unutar acinusnih stanica: autoaktivacija tripsinogena u tripsin, cijepanje tripsinogena u tripsin djelovanjem lizosomalne hidrolaze katepsina B, smanjena aktivnost unutarstaničnog inhibitora tripsina, istjecanje pankreatičnih enzima i lizosomalnih enzima u citoplazmu s njihovom posljedičnom aktivacijom, prebacivanje pankreatičnih enzima u membranske odjeljke koji sadrže aktivne proteaze, unos i obrada izlučenih pankreatičnih enzima endocitnim putevima i povećana osjetljivost pankreatičnih enzima na proteolizu zbog oksidacije ili dekonenzacije [87]. U AP-u značajnu ulogu imaju leukociti koji oslobađaju različite medijatore upale, a kao najtočniji prognostički pokazatelji razvoja teškog AP-a pokazali su se serumska razina prokalcitonina, proupalnog citokina interleukina-6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP), pri čemu IL-6 ima i značajan utjecaj na tijek bolesti [88,89]. S druge strane, protuupalni komplementni faktor C5a i interleukin-10 imaju zaštitnu ulogu u imunološkom odgovoru [90,91]. Težina bolesti uvelike ovisi o vrsti smrti acinusne stanice (apoptoza ili nekroza) te SIRS-u [90].

Oštećenje gušteračne i sustavne mikrocirkulacije smatraju se značajnim čimbenicima u razvoju nekrotizirajućeg pankreatitisa [92]. Prema Prinzu, iako ishemija rijetko inducira AP, ona značajno doprinosi njegovoj progresiji [93]. Dok je blagi AP povezan s relativnom hiperemijom i pojačanom oksigenacijom, u teškom AP-u dolazi do smanjenja oksigenacije tkiva [94].

Progresija bolesti može se prikazati kao kontinuum u tri faze: lokalna upala gušterače, generalizirani upalni odgovor i završna faza višorganskog zatajenja (engl. *multi organ failure*, MOF). Ako je upalna reakcija jako izražena, uzrokuje SIRS koji može dovesti do MOF-a, glavnog uzroka smrtnosti kod AP-a [90,95].

Smrtnost bolesnika s AP-om raste u prisutnosti dugotrajnog zatajivanja organa i infekcije nekrotičnog tkiva. U kliničkom tijeku razlikuju se dva vrhunca smrtnosti. Otprilike polovina smrtnih ishoda nastupa unutar prva dva tjedna od početka simptoma i primarno su povezani sa SIRS-om i razvojem MOF-a. Drugi vrhunac smrtnosti javlja se u kasnijoj fazi bolesti i najčešće je posljedica komplikacija nekrotizirajućeg pankreatitisa, osobito inficirane nekroze, koja često dovodi do MOF-a [96].

1.3.4. Slikovne dijagnostičke metode

1.3.4.1. Ultrazvuk

Transabdominalni US često se koristi u početnoj dijagnostičkoj obradi pacijenata sa sumnjom na AP, a također i u onih s već postavljenom dijagnozom. Njegove prednosti su dostupnost, mogućnost ponavljanja te neizlaganje ionizirajućem zračenju. Osim procjene morfoloških promjena gušterače, koja može biti normalnog izgleda ili povećana i edematozna, omogućuje vizualizaciju peripankreatičnog tkiva, žučnog mjehura, bilijarnog stabla i regionalnih krvnih žila. Sonografski patološki nalazi prisutni

su u 33–90 % bolesnika s AP-om. Mogu uključivati promjene u ehogenosti gušterače (hipoehogena ili heterogena struktura), povećanje gušterače, proširenje gušteračnog kanala i prisutnost peripankreatične tekućine [65,97]. Nadalje, US ima važnu ulogu u uočavanju žučnih kamenaca i znakova bilijarne opstrukcije uzrokovane koledokolitijazom, pri čemu osjetljivost i specifičnost US-a za detekciju žučnih kamenaca prelaze 95 %. Transabdominalni US se koristi i za praćenje lokalnih komplikacija te, po potrebi, za izvođenje intervencijskih zahvata [98,99]. Ograničenja transabdominalnog US-a uključuju njegovu ovisnost o vještini operatera, smanjenu vidljivost gušterače kod pretilih pacijenata i plinom ispunjene crijevne vijuge što sve otežava prikaz i interpretaciju [100]. Konvencionalni US ima nisku osjetljivost za detekciju nekroze tkiva [99]. Međutim, kontrastom pojačan US (engl. *contrast-enhanced ultrasound*, CEUS) omogućuje vizualizaciju perfuzije na kapilarnoj razini te je usporediv s CT-om nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva (engl. *contrast-enhanced CT*, CECT) u procjeni iste. Također, CEUS se pokazao superiornim u odnosu na transabdominalni US u vizualizaciji kontura gušterače i edema te peripankreatičnih kolekcija [65,101–103]. Endoskopski US (EUS) prvenstveno se koristi za otkrivanje koledokolitijaze i ima značajno veću osjetljivost u odnosu na transabdominalni US [104].

1.3.4.2. Kompjutorizirana tomografija

Zahvaljujući visokoj osjetljivosti i specifičnosti, CECT predstavlja zlatni standard i metoda je izbora u slikovnoj dijagnostici AP-a [67,71,105]. Zbog izražene arterijske opskrbe krvlju, optimalna imbibicija normalnog tkiva gušterače postiže se između 35. i 45. sekunde nakon primjene kontrastnog bolusa, pri čemu je vršni intenzitet oko 40. sekunde. Ova faza CECT-a naziva se kasna arterijska ili pankreatična faza [106]. Također, Patel i suradnici dodatno ističu DECT pankreatičnu fazu kao dio protokola za obradu patologije gušterače [107].

Na temelju slikovnih obilježja moguće je razlikovati morfološke tipove AP-a, identificirati lokalne komplikacije te procijeniti potencijalnu inficiranost kolekcija. Kod većine bolesnika s AP-om dijagnoza se postavlja na temelju kliničkih i laboratorijskih kriterija, a CECT nije nužan za postavljanje dijagnoze [108,109]. Indikacija za CECT postoji isključivo u slučajevima dijagnostičke nesigurnosti, tj., kada ostali dijagnostički kriteriji nisu dovoljni za potvrdu bolesti. Rana rutinska upotreba CECT-a kod bolesnika s AP-om nije se pokazala opravdanom jer ne mijenja terapijski pristup i ne utječe na ishod liječenja, a može i nepotrebno produljiti trajanje bolničkog liječenja [109–111]. Kod bolesnika sa SIRS-om ili znakovima zatajivanja organa terapija ostaje potporna, neovisno o radiološkoj potvrdi prisutnosti nekroze [112]. Stoga je CT dijagnostika opravdana kod bolesnika s klinički umjereno teškim i teškim AP-om i pri sumnji na razvoj komplikacija [113].

Među ograničenja CECT-a izdvajaju se izloženost ionizirajućem zračenju i potreba za primjenom jednog kontrastnog sredstva koje može dodatno opteretiti bubrege te potencijalno pogoršati tijek bolesti [114].

Kako je već navedeno, na temelju CT obilježja razlikuju se dva morfološka tipa AP-a: intersticijski edematozni tip i nekrotizirajući tip. U slučaju intersticijskog edematoznog tipa na CECT-u se prikazuje difuzno ili ograničeno (ovo drugo je rjeđe) povećanje gušterače, ali bez prisutnosti nekroze. Tkivo gušterače se relativno homogeno imbibira kontrastom, a okolno masno tkivo može biti zamućeno, uz mogućnost prisutnosti tekućine. U nekrotizirajućem tipu razvoj nekroze obično traje nekoliko dana, stoga prerano učinjeni CECT može krivo procijeniti ili podcijeniti njezin opseg [115]. S druge strane, kod manjeg dijela bolesnika s intersticijskim edematoznim pankreatitisom mogu se promjene zbog edema i vazokonstrikcije krivo procijeniti kao nekrotične [116].

Na SECT-u nekroza se može uočiti nakon 72 sata, još bolje između petog i sedmog dana od početka simptoma. Prikazuje se kako područje koje se slabije imbibira ili se uopće ne imbibira kontrastom. Uočavanje peripankreatične nekroze još je teže i uključuje heterogeno imbibirana područja, s tekućim i netekućim dijelovima [69]. Kod DECT-a, VMI u rasponu od 50 do 70 keV pokazale su visoku objektivnu i subjektivnu kvalitetu prikaza morfoloških promjena u bolesnika s AP-om. Niže energijske razine poboljšavaju uočavanje suptilnih razlika u kontrastnoj imbibiciji između nenekrotičnog i nekrotičnog tkiva, olakšavaju detekciju vaskularnih komplikacija poput pseudoaneurizama i tromboza i razlikovanje kolekcija [39]. Prema Daru i suradnicima, u procjeni težine AP-a VMI s 50 keV pokazale su se boljim u odnosu na miješane slike sive skale [117]. Nadalje, ove su slike korisne u opažanju nekalcificiranih žučnih kamenaca [118,119]. Osim toga, apsorpcija joda na jodnim mapama pokazala se kao pouzdan slikovni biomarker u dijagnostici ranog AP-a koji korelira s težinom bolesti [120,121]. Lokalne komplikacije uključuju pankreatične i peripankreatične kolekcije, opstrukciju želučanog izlaza, vaskularne komplikacije i nekrozu crijeva [63,122]. Tijekom prvih mjesec dana bolesti CECT-om se mogu razlikovati sljedeće akutne kolekcije u sklopu lokalnih komplikacija:

1. akutna peripankreatična tekuća kolekcija (engl. *acute peripancreatic fluid collection*, APFC). To je homogena kolekcija ograničena fascijama i nema stijenki. Najčešće je sterilna i spontano se resorbira. Ako resorpcija izostane duže od četiri tjedna, može se organizirati u pankreatičnu pseudocistu. Ne predstavlja obilježje teškog AP-a.

2. akutna nekrotična kolekcija (engl. *acute necrotic collection*, ANC). Sadrži tekuće i nekrotične dijelove i javlja se kod nekrotizirajućeg pankreatitisa. U prvom tjednu bolesti ponekad se teško može razlikovati od APFC-a jer oba tipa kolekcija mogu izgledati tekuće. Nakon prvog tjedna razlika postaje jasnija i na CECT-u se mogu razlikovati solidni nekrotični i tekući dijelovi [67].

Nakon mjesec dana moguće su organizirane kolekcije:

1. pankreatična pseudocista. To je kolekcija isključivo tekućeg sadržaja, ograničena dobro definiranom stijenkom. Nastaje uslijed oštećenja i prekida glavnog kanala ili postraničnih pankreatičnih kanala s posljedičnim istjecanjem pankreatičnih sokova. Najčešće je smještena peripankreatično, a rjeđe se može naći djelomično ili u cijelosti smještena unutar gušterače. U nekrotizirajućem je pankreatitisu rijetka. Može nastati zbog sindroma prekinutog pankreatičnog kanala (engl. *disconnected pancreatic duct*

syndrome) pri čemu nekroza tkiva u vratu ili trupu gušterače izolira njezin funkcionalni dio prema slezeni, tj. onaj dio koji luči pankreatične sokove [123,124].

2. stijenkom ograničena nekroza (engl. *walled-off necrosis*, WON). Razvija se iz nekrotičnog pankreatičnog i peripankreatičnog tkiva te je ograničena stijenkom reaktivnog upalnog tkiva, a može biti smještena i udaljeno od gušterače. Ako se na CECT-u ne razlikuju solidni od tekućih dijelova, može se pogrešno okarakterizirati kao pseudocista [63].

Svi tipovi kolekcija mogu se inficirati. Ipak, infekcija se znatno češće javlja u nekrotizirajućem pankreatitisu. Sumnja na infekciju postavlja se na temelju kliničkog tijeka bolesti i biokemijskih nalaza. Na CT-u se mogu se vidjeti inkluzije plina unutar kolekcije što predstavlja patognomoničan znak [62,63]. Iako se infekcija rijetko javlja u prvom tjednu bolesti, pojedina istraživanja bilježe njezin razvoj već u ranoj fazi AP i to do u 25 % slučajeva [125].

1.3.4.3. Magnetska rezonancija

U usporedbi s CECT-om, nativni MR, zahvaljujući boljoj kontrastnoj rezoluciji, omogućuje pouzdanije razlikovanje gušterače i njezinih kontura od peripankreatične tekućine. Studija Štimca i suradnika pokazala je sličnu učinkovitost MR-a i CT-a u predviđanju lokalnih i sustavnih komplikacija AP-a, pri čemu MR s magnetno-rezonantnom kolangiopankreatografijom (MRCP) potencijalno nadmašuje CT u detekciji koledokolitijaze i krvarenja [126]. Metaanaliza Suna i suradnika potvrđuje da je MR osjetljivija i specifičnija radiološka slikovna metoda u dijagnostici AP-a u odnosu na CT [127]. S druge strane, MR pokazuje manju osjetljivost u detekciji mjehurića plina u kolekcijama [97,108]. U kliničkoj praksi, zbog ograničene dostupnosti, duljeg trajanja pretrage, potrebe za većom suradnjom pacijenta, većih troškova te niza kontraindikacija MR prvenstveno se koristi kod mlađih bolesnika, trudnica, bolesnika s alergijom na jodno kontrastno sredstvo i onih s oštećenjem bubrežne funkcije, kao i u slučajevima kad je potrebna detaljna obrada kanalnog sustava gušterače i bilijarnog stabla ili preciznija karakterizacija peripankreatičnih kolekcija [77,128,129].

Obilježja kolekcija kod AP-a na CECT-u i MR-u prikazane su u tablici 2.

Tablica 2. Kolekcije kod akutnog pankreatitisa

Kolekcija	Vrijeme od početka nastupa simptoma (tjedni)	Položaj	Slikovna obilježja na CECT-u	Slikovna obilježja na MR-u
APFC	≤ 4	- izvan gušterače	- homogena, denzitet tekućine - ograničena fascijama - nema stijenki	- homogeno hipointenzivan signal u T1 i hiperintenzivan u T2 mjeranim slikama – isključivo tekući sadržaj - nema stijenki niti solidnih dijelova
ANC	≤ 4	- unutar i/ili izvan gušterače	- heterogena - bez definirane stijenke	- miješani signal na T1 i T2 mjeranim slikama – nekrotični dijelovi unutar tekućine
Pseudocista	≥ 4	- izvan gušterače, rijetko unutar	- homogeni tekući sadržaj - jasno definirane stijenke (inkapsulirana)	- homogeno hipointenzivan signal u T1 i hiperintenzivan u T2 mjeranim slikama – isključivo tekući sadržaj - glatke stijenke
WON	≥ 4	- unutar i/ili izvan gušterače	- heterogena - jasno definirane stijenke (inkapsulirana)	- miješani signal na T1 i T2 mjeranim slikama – tekući i netekući dijelovi - inkapsulirana

ANC: akutna nekrotična kolekcija; APFC: akutna peripankreatična tekuća kolekcija; CECT: kompjutorizirana tomografija nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva; MR: magnetska rezonancija; WON: stijenkom ograničena nekroza

1.3.5. Procjena težine akutnog pankreatitisa

Za procjenu težine AP-a, a u svrhu ranog prepoznavanja bolesnika s teškim oblikom bolesti i omogućavanja pravodobnog i optimalnog terapijskog pristupa, uvedeni su kompleksni klinički i radiološki bodovni sustavi, a istražuju se i pojedinačni biokemijski markeri [130].

1.3.5.1. Bodovni sustavi

Brojni prognostički bodovni sustavi i njihove modifikacije razvijeni su s ciljem unaprjeđenja procjene težine AP-a te omogućavanja pravodobnog prepoznavanja bolesnika s visokim rizikom za razvoj teškog oblika bolesti. Klinički bodovni sustavi temelje se na kombinaciji nalaza kliničkog pregleda i laboratorijskih parametara, dok su radiološki bodovni sustavi utemeljeni na slikovnim značajkama AP-a. Valja istaknuti da se uporabom različitih kliničkih i radioloških bodovnih sustava i procjena težine bolesti može razlikovati ovisno o korištenoj metodi [113].

1.3.5.1.1. Klinički bodovni sustavi

Među najčešće korištenim kliničkim bodovnim sustavima nalaze se APACHE II (engl. *the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, APACHE II) i BISAP (engl. *the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*, BISAP), dok se Ransonovi kriteriji rjeđe primjenjuju u suvremenoj kliničkoj praksi. Ostali sustavi, poput Glasgow-Imrie, JSS (engl. *Japanese severity score*, JSS) i HAPS (engl. *Harmless Acute Pancreatitis Score*, HAPS) rijetko se rutinski koriste, najčešće u istraživanjima [131–136].

1.3.5.1.1.1. Sustav APACHE II

Ovaj sustav uveden je 1985. godine i izvorno je razvijen za procjenu stanja bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Na temelju 12 fizioloških varijabli, dobi bolesnika te prisutnosti kroničnog komorbiditeta pridjeljuju se bodovi u rasponu od 0 do 71. Vrijednosti osam i veće smatraju se pragom za određivanje teškog pankreatitisa [131]. Sustav je prikazan u tablici 3. Omogućuje početnu procjenu težine bolesti prilikom prijama u bolnicu te naknadne procjene tijekom boravka.

Tablica 3. Sustav APACHE II

APACHE II kriteriji			
Fiziološke varijable	Bodovi se dodjeljuju izvan raspona		
Temperatura, središnja (°C)	< 36	ili	> 38,4
Srednji arterijski tlak (mm Hg)	< 70	ili	> 109
Srčana frekvencija (otkucaji/minuta)	< 70	ili	> 109
Frekvencija disanja u minuti (s mehaničkom ventilacijom ili bez nje)	< 12	ili	> 24
Leukociti (u 1000-a/ml)	< 3000	ili	> 14 900
PaO ₂	< 70	ili	> 200
Arterijski pH	< 7,33	ili	> 7,49
Natrij u serumu (mmol/l)	< 130	ili	> 149
Kalij u serumu (mmol/l)	< 3,5	ili	> 5,4
Kreatinin u serumu (mg/100 ml)	< 0,6	ili	> 1,4
Hematokrit (%)	< 30	ili	> 45,9
GCS	15 minus stvarni GCS		
Dob	> 55 godina		
Kronično zdravstveno stanje			

GCS: Glazgovska ljestvica kome; mm Hg: milimetri žive; PaO₂: parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

Sustav APACHE II pokazao je visoku osjetljivost u predviđanju pankreatične nekroze, zatajivanja organa te potrebe za prijamom u jedinicu intenzivnog liječenja [137]. Modificiranja ove klasifikacije, APACHE III i APACHE IV predložena su 1991. i 2006. godine, no s obzirom na veću složenost rjeđe se primjenjuju u kliničkom praksi [138,139].

1.3.5.1.1.2. Sustav BISAP

U bodovnom sustavu predloženom 2009. godine svakom od pet čimbenika prisutnih unutar 24 sata od pojave simptoma dodjeljuje se po jedan bod, pri čemu ukupni zbroj može varirati od 1 do 5. Pojedinačne komponente navedene su u tablici 4.

Tablica 4. Sustav BISAP

Ureja u krvi	> 25 mg/dl
GCS	< 15
SIRS – definiran kad je prisutno dva ili više od navedenog:	
Temperatura	< 36 ili > 38 °C
Frekvencija disanja ili PaCO ₂	> 20 /min ili < 32 mm Hg
Srčana frekvencija (otkucaji/minuta)	> 90
Leukociti	< 4 000 ili > 12 000/mm ³ ili > 10 % nezrelih stanica
Dob	> 60 godina
Pleuralni izljev	prisutan

GCS: Glazgovska ljestvica kome; mm Hg: milimetri žive; PaCO₂: parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi; SIRS: sindrom sustavnog upalnog odgovora

Ovaj je prognostički sustav jednostavniji je od sustava APACHE II, a pokazao je podjednaku točnost u predviđanju težine bolesti i zatajivanja organa. Vrijednosti ≥ 3 ukazuju na prisutnost teškog AP-a [132,140]. U odnosu na APACHE II i Ransonove kriterije osjetljivost je niža u predviđanju smrtnosti [141].

1.3.5.1.1.3. Ransonovi kriteriji

Jedan je od najranijih bodovnih sustava za procjenu težine AP-a uzrokovanog konzumacijom alkohola, a izvorno je uveden 1974. godine. Sustav uključuje uporabu pet parametara pri prijemu te šest parametara 48 sati nakon prijama (Tablica 5). Svaki ispunjen kriterij donosi jedan bod, a maksimalni ukupni zbroj iznosi 11. Skor od tri i više bodova ukazuje na težak AP i značajno povećava rizik smrti. Postoji korelacija između broja pozitivnih kriterija i smrtnosti: 0–2 boda povezano je sa smrtnosti do 3 %, 3–4 boda sa smrtnosti do 15 %, uz 5–6 bodova smrtnost je do 40 %, a uz 7–11 bodova gotovo 100 %. Najveće je ograničenje ovog sustava potreba za 48-satnim vremenskim okvirom prije konačne procjene težine bolesti i rizika smrti [133].

Tablica 5. Ransonovi kriteriji

Kod prijama		48 sati nakon prijama	
Dob	> 55 godina	Kalcij u serumu	< 8 mg/dl (< 2 mmol/l)
Leukociti	> 16 000/mm ³	Pad hematokrita	> 10 %
Glukoza u krvi	> 200 mg/dl (11 mmol/l)	PaO ₂	< 60 mm Hg
AST	> 250 IU/l	Porast ureje	za $\geq$ 5 mg/dl ($\geq$ 1,8 mmol/l)
LDH	> 350 IU/l	Deficit baza	> 4 mEq/l
		Sekvestracija tekućine	> 6 l

AST: aspartat aminotransferaza; IU: međunarodne jedinice; LDH: laktat dehidrogenaza; mm Hg: milimetri žive; PaO₂: parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

Modificirani Ransonovi kriteriji predloženi su 1982. godine za procjenu težine bilijarnog pankreatitisa. U odnosu na originalne izostavljena je procjena parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi nakon 48 sati, a maksimalni mogući zbroj smanjen je na 10 bodova (Tablica 6) [142].

Tablica 6. Modificirani Ransonovi kriteriji

Kod prijama		48 sati nakon prijama	
Dob	> 70 godina	Kalcij u serumu	< 8 mg/dl (< 2 mmol/l)
Leukociti	> 18 000/mm ³	Pad hematokrita	> 10 %
Glukoza u krvi	> 220 mg/dl (12,2 mmol/l)	Porast ureje	za $\geq$ 2 mg/dl ($\geq$ 0,7 mmol/l)
AST	> 250 IU/l	Deficit baze	> 5 mEq/l
LDH	> 450 IU/l	Sekvestracija tekućine	> 4 l

AST: aspartat aminotransferaza; IU: međunarodne jedinice; LDH: laktat dehidrogenaza

1.3.5.1.2. Radiološki bodovni sustavi

S radiološke strane najčešće se koriste CT indeks težine (engl. *CT Severity Index*, CTSI) i modificirani CT indeks težine (engl. *modified CT Severity Index*, mCTSI) [143,144]. Predloženi su i drugi radiološki bodovni sustavi za procjenu težine AP-a s pomoću CT-a, ali nisu široko prihvaćeni u rutinskoj uporabi. To su: PSI (engl. *Pancreatic Size Index*, PSI), MOP (engl. *Mesenteric Edema and Peritoneal Fluid*, MOP score), EP (engl. *Extrapancreatic*, EP score) i EPIC (engl. *Extrapancreatic Inflammation on CT*, EPIC score) [145–148].

Za morfološku procjenu MR-om koristi se sustav MRSI (engl. *MR severity index*, MRSI) [149].

1.3.5.1.2.1. CT indeks težine

Koristi se od 1990. godine za morfološko stupnjevanje težine AP-a, a temelji se na lokalnom nalazu CECT-a. Uključuje bodovanje morfoloških promjena u gušteračnom tkivu i peripankreatičnom masnom tkivu (Balthazarov bodovni sustav) i stupnjevanje opsega nekroze gušteračnog tkiva [143].

Razvrstava se i boduje prema Balthazaru:

- stadij A, 0 bodova: normalna gušterača
- stadij B, 1 bod: uvećanje gušterače
- stadij C, 2 boda: upalne promjene u gušteračnom tkivu i okolnom masnom tkivu
- stadij D, 3 boda: jedna slabo ograničena peripankreatična tekuća kolekcija
- stadij E, 4 boda: dvije ili više slabo ograničenih peripankreatičnih tekućih kolekcija.

Bodovanje za procjenu nekroze tkiva gušterače je:

- 0 bodova: bez nekroze
- 2 boda: nekroza do 30 % tkiva
- 4 boda: nekroza zahvaća od 30 % pa do 50 % tkiva
- 6 bodova: više od 50 % tkiva gušterače zahvaćenog nekrozom.

Ukupni zbroj od 0 do 3 boda označava blag, 4 do 6 bodova umjereno težak i 7 do 10 bodova težak AP.

1.3.5.1.2.2. Modificirani CT indeks težine

Modificirani CT indeks težine uveden je 2004. godine. Za razliku od originalnog sustava CTSI ne radi razliku u bodovanju nekroze tkiva gušterače između 30 % i 50 %, a uzima u obzir komplikacije izvan gušterače. Ovaj je sustav pokazao bolju korelaciju s bolestima [144].

Bodovi za procjenu težine upale gušterače dodjeljuju se prema sljedećim kriterijima:

- 0 bodova: normalna gušterača
- 2 boda: promjene tkiva gušterače s upalnim promjenama u okolnom masnom tkivu ili bez njih
- 4 boda: tekuća kolekcija u gušterači ili u okolnom masnom tkivu ili nekroza okolnog masnog tkiva.

Za procjenu veličine nekroze tkiva gušterače kriteriji su:

- 0 bodova: bez nekroze
- 2 boda: nekroza do 30 % tkiva
- 4 boda: više od 30 % tkiva zahvaćenog nekrozom.

Komplikacije izvan gušterače boduju se s 2 boda za svaku od sljedećih promjena:

- pleuralni izljev, ascites, vaskularne komplikacije, komplikacije u parenhimatoznim organima ili probavnoj cijevi.

Zbroj od 0 do 2 boda označava blag, 4 do 6 bodova umjereno težak i 8 do 10 bodova težak AP.

1.3.5.2. Pojedinačni biokemijski markeri

Niti jedan od dosad ispitivanih pojedinačnih biokemijskih markera nije pokazao dosljednu točnost u predviđanju težine AP-a. Ipak, među njima procalcitonin se izdvojio kao najpouzdaniji pojedinačni prognostički pokazatelj teškog AP-a. Njegove vrijednosti rastu unutar prvog dana od početka simptoma, a povećane vrijednosti povezane su s razvojem infekcije, SIRS-a, dugotrajnim zatajivanjem organa te većim rizikom od MOF-a [150,151].

Zbog široke dostupnosti CRP je koristan pojedinačni biokemijski marker AP-a. Istraživanje Dambrauskasa i suradnika pokazalo je visoku osjetljivost (u rasponu od 61 % do 79 %) i specifičnost (u rasponu od 65 % do 82 %) CRP-a u procjeni težine bolesti i rizika za razvoj nekroze i infekcije [152]. Budući da se njegova sinteza odvija primarno u jetri, a serumske razine dosežu vršne vrijednosti treći dan od početka simptoma, ograničena je njegova korist u ranoj procjeni težine bolesti, tj. u prvih 48 sati [153].

Interleukin-6 se također pokazao osjetljivim pokazateljem težine AP-a. Međutim, njegova primjena u rutinskoj kliničkoj praksi ograničena je zbog visoke cijene i brzog smanjivanja osjetljivosti nakon prvog dana bolesti, a time se smanjuje njegova praktična vrijednosti u svakodnevnoj dijagnostici [154].

1.3.6. Liječenje

Osnovne su inicijalne terapijske mjere potporne naravi i uključuju nadoknadu tekućine, ublažavanje bola, kontinuirano praćenje vitalnih parametara i procjenu funkcije organa. Cilj je ranog liječenja ograničiti sustavne komplikacije, spriječiti razvoj nekroze i spriječiti infekciju nekrotičnog tkiva. Ograničavanje sustavnih komplikacija nastoji se postići eliminacijom medijatora upale i smanjenjem gušteračne sekrecije. Rana primjena intravenskih tekućina, analgetika i antiemetika važna je u liječenju AP-a, čak i prije potvrde dijagnoze.

1.3.6.1. Nadoknada tekućine

Preporuča se rana i kontrolirana intravenska rehidracija, uz praćenje i opetovanu procjenu volumnog opterećenja. Ringerov laktat preferira se nad fiziološkom otopinom zbog njegova protuupalnog učinka, kako je pokazalo trostruko slijepo randomizirano istraživanje de-Madarie i suradnika. Isti je rad potvrdio jednaku učinkovitost umjerene i agresivne hidracije u prvih 24–48 sati, uz manji rizik od preopterećenja volumenom pri umjerenoj hidraciji [155]. U težim slučajevima AP-a preporučuje se postavljanje urinarnog katetera radi preciznog praćenja diureze. Pretjerana hidracija povećava rizik od sepse, potrebe za mehaničkom ventilacijom i smrti. Stoga rehidraciju treba individualizirati uzimajući u obzir dob, tjelesnu masu, komorbiditet i hemodinamski status [156,157]. Rana adekvatna nadoknada tekućine presudna je za u pokušaju prevencije zatajivanja organa i bolničke smrtnosti [158].

1.3.6.2. Liječenje bola

Kod svih bolesnika s AP-om rana primjena analgezije važna je kako bi se osigurala kvaliteta života. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega preporučuje se izbjegavati nesteroidne protuupalne lijekove. Epiduralna analgezija može se primijeniti samostalno ili uz intravensku analgeziju u sklopu multimodalnog pristupa s ciljem učinkovitijeg ublažavanja bola. Unatoč nalazima iz randomiziranih kontroliranih istraživanja, još uvijek nije jasno definirana preporuka o izboru najprikladnijeg analgetika ni optimalnog načina njegove primjene [159,160].

1.3.6.3. Prehrana

Kod bolesnika s blagim AP-om preporučuje se započeti hranjenje na usta čim to omogućuje kliničko stanje. Kod onih s umjereno teškim i teškim AP-om enteralna se prehrana smatra sigurnom i preporučenom za očuvanje funkcionalnosti crijevne barijere te za sprječavanje prijenosa bakterija iz crijevnog lumena u upaljeno ili nekrotično tkivo gušterače. Premda je rana primjena enteralne prehrane teoretski povezana sa smanjenjem rizika od infekcija, novija istraživanja nisu pokazala značajan povoljan učinak ranog enteralnog hranjenja na pojavnost infekcija ni na smanjenje smrtnosti [161].

1.3.6.4. Uloga antibiotika

Primjena antibiotika kod AP-u bez znakova infekcije trenutačno se ne preporučuje zbog nedostataka jasnih dokaza o njihovoj koristi. Profilaktička uporaba antibiotika nije pokazala smanjenje smrtnosti, učestalosti infekcija ni potrebe za kirurškim zahvatima, stoga se njihova primjena treba ograničiti isključivo na bolesnike kod kojih postoji sumnja na infekciju [160,162]. U tim slučajevima primjenjuju se antibiotici s dobrim prodiranjem u nekrotično tkivo. Cilj je takve terapije potpuno otklanjanje ili

odgoda potrebe za drenažom (kirurškom, endoskopskom ili radiološkom) na razdoblje dulje od četiri tjedna [163].

1.3.6.5. Liječenje uzroka

Rana endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP), tj. unutar 24 sata od nastupa simptoma, indicirana je kod bilijarnog pankreatitisa kompliciranog kolangitisom ili kod umjereno teškog ili teškog bilijarnog pankreatitisa s progresivnom kolestazom. U svim ostalim slučajevima gdje postoji sumnja na koledokolitijazu preporučuje se dijagnostička obrada MR-om s MRCP-om ili EUS-om, a dijagnostički ERCP treba izbjegavati zbog rizika od dodatnih komplikacija [164].

1.3.6.6. Kirurški zahvati

Kod bolesnika s blagim bilijarnim pankreatitisom preporučuje se učiniti ranu kolecistektomiju u svrhu smanjenja rizika od rekurentnog AP-a. Pritom je rizik postoperativnih komplikacija vrlo mali [165]. U slučajevima bilijarnog pankreatitisa kompliciranog nekrozom kirurški je zahvat indiciran u kasnijoj fazi bolesti [166]. Kod stabilnih bolesnika sa simptomatskom nekrozom gušterače koji zahtijevaju debridman i nekrektomiju, prednost se daje minimalno invazivnim postupcima u odnosu na otvorene kirurške zahvate. Ako kliničko stanje dopušta, kirurški se zahvat preporuča odgoditi najmanje četiri tjedna kako bi došlo do stvaranja stijenke i ograničavanja nekrotične kolekcije [77].

1.4. Pankreatična lipomatoza

Pankreatična lipomatoza, poznata kao i masna gušterača ili pankreatična steatoza, označava akumulaciju masti u tkivu gušterače, pri čemu je mast obično nejednoliko raspoređena unutar gušterače. Etiološki se razlikuju dva glavna mehanizma: masna zamjena (koja nastaje nakon smrti acinusnih stanica njihovom zamjenom adipocitima) i masna infiltracija (karakterizira je nakupljanje adipocita u gušterači i često je povezana s metaboličkim poremećajima). Ova se promjena povezuje sa starenjem, pretilošću, metaboličkim sindromom i određenim kongenitalnim sindromima (uključujući cističnu fibrozu i Shwachman-Diamondov sindrom). Povezuje se i s nastankom DM2, egzokrine insuficijencije gušterače AP-om, te povećanim rizikom za duktalni adenokarcinom gušterače. Također, predstavlja predispozicijski čimbenik za razvoj pankreatičnih fistula nakon kirurških zahvata na gušterači [48,167].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi dijagnostičku vrijednost jodnih mapa DECT-a u prepoznavanju i razlikovanju pojedinih morfoloških tipova AP-a.

Specifični ciljevi bili su:

1. utvrditi ulogu kvalitativnih i kvantitativnih podataka dobivenih na jodnim mapama DECT-a u procjeni vijabilnosti tkiva u tri različita segmenta gušterače (glava, trup i rep) kod bolesnika s AP-om
2. identificirati DECT slikovne biomarkere ili njihove kombinacije u različitim segmentima gušterače za ranu slikovnu procjenu tipa i težine AP-a
3. utvrditi dijagnostičku i prognostičku vrijednost indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) i FF u tkivu gušterače u dijagnostici pojedinih morfoloških tipova AP-a.

Hipoteza ovoga istraživanja bila je da će dobiveni kvalitativni i kvantitativni podatci, odnosno DECT slikovni biomarkeri (vrijednosti atenuacije, vrijednosti apsorpcije joda i FF), omogućiti točniju procjenu morfološkog tipa i težine AP-a u odnosu na do sada korištene slikovne metode. Nadalje, predvidjeli smo da će rezultati doprinijeti optimizaciji DECT pregleda te unaprjeđenju dijagnostičkog algoritma kod bolesnika s AP-om.

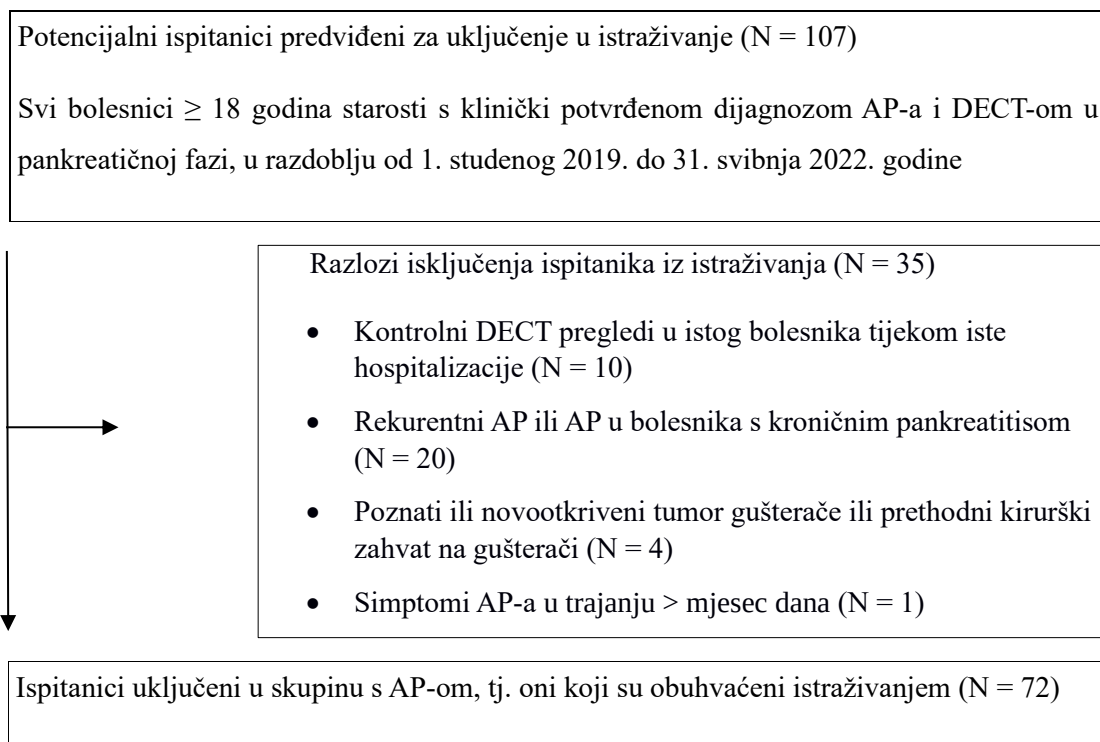
3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ovo retrospektivno istraživanje izvedeno je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka (KBC Rijeka).

U bolničkom PACS sustavu (ISSA) pronađeno je ukupno 107 uzastopno snimljenih DECT pregleda bolesnika s AP-om, hospitaliziranih u KBC-u Rijeka u razdoblju od 1. studenog 2019. do 31. svibnja 2022. godine, a koje su za vrijeme bolničkog liječenja na CT trbuha uputili bolnički gastroenterolozi. Dijagnoza AP-a postavljena je prema kriterijima utvrđenim RAC klasifikacijom iz 2012. godine, a CT pregled učinjen je DECT tehnikom u pankreatičnoj fazi, u kojoj je imbibicija normalnog tkiva gušterače najizraženija te omogućuje bolju vizualizaciju patoloških promjena [63,106].

U istraživanje uključeni su punoljetni bolesnici (≥ 18 godina) oba spola u kojih je dijagnoza AP-a postavljena po prvi put u životu na temelju kliničkih kriterija i s DECT-om učinjenim u pankreatičnoj fazi. Kriteriji isključenja bili su: kontrolni DECT pregledi tijekom istog boravka u bolnici, rekurentni AP ili AP kod bolesnika s kroničnim pankreatitisom, prisutnost poznatog ili novootkrivenog tumora gušterače, prethodni kirurški zahvati na gušterači i prisutnost tipičnih simptoma AP-a u trajanju dužem od mjesec dana. Na temelju navedenih kriterija u skupinu s AP-om za istraživanje su uključena 72 ispitanika (Slika 1).



Slika 1. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD 2015) dijagram uključenih bolesnika s AP-om.

AP: akutni pankreatitis; DECT: dvoenergijska kompjutorizirana tomografija

U kontrolnu skupinu uključena su 62 ispitanika starosti ≥ 18 godina, bez poznate ili novootkrivene bolesti gušterače, a koji su na CT pregled upućeni zbog druge trbušne patologije kao što su lezije jetre uočene nekom drugom dijagnostičkom metodom ili potreba za CT pregledom trbuha u obradi novootkrivene zloćudne bolesti (kao što su kolorektalni karcinom, hepatocelularni karcinom, kolangiokarcinom ili tumori pluća). Tim ispitanicima DECT pregled je učinjen prema protokolu koji je uključivao pankreatičnu fazu u DE načinu.

Iz elektroničkih medicinskih zapisa pohranjenih u Integriranom bolničkom informacijskom sustavu (IBIS) za sve su ispitanike dobiveni demografski podatci, a za bolesnike s AP-om i podatci o etiologiji (žučni kamenci, alkohol, drugo), komorbiditetu [arterijska hipertenzija (AH), DM2, hiperlipidemija], fiziološki parametri (arterijski tlak, puls, tjelesna temperatura, frekvencija disanja, subjektivno procijenjen intenzitet bola), laboratorijske vrijednosti (leukociti kod prijama i pred otpust, CRP kod prijama i pred otpust, serumska amilaza i lipaza kod prijama, glukoza kod prijama), podatci o duljini hospitalizacije (u danima) i eventualni smrtni ishod tijekom boravka u bolnici. Za bolesnike s AP-om izračunat je skor prema kliničkim bodovnim sustavima APACHE II i BISAP [131,132].

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC Rijeka i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

3.2. Metode

3.2.1. Protokol skeniranja i rekonstrukcija slika

Svi su CT pregledi učinjeni na dsDECT uređaju treće generacije (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka). Prema postavkama proizvođača, udjeli rendgenske cijevi niže i više energije bili su 50 %–50 %.

Ispitanici su skenirani u ležećem položaju na leđima, s antero-posteriornim i lateralnim topogramom. Skenirano je područje od kupola ošita do grebena bočnih kostiju. Pregled je učinjen pri zadržanom udahu, 40 sekundi nakon intravenske primjene neionskog jodnog kontrastnog sredstva (pankreatična faza). Kontrastno sredstvo je davano u medijanu kubitalnu venu, brzinom protoka od 3,5 ml/s u dozi od 1,2 ml/kg, ali maksimalno do ukupne doze od 120 ml. Nakon kontrastnog sredstva kroz istu je braunilu davano 30 ml fiziološke otopine. Cijev A bila je podešena na 100 kVp, cijev B na 140 kVp, vrijeme rotacije bilo je 0,5 s, pitch 0,9 i kolimacija $2 \times 128 \times 0,6$ mm. Peroralno kontrastno sredstvo nije rabljeno. S ciljem redukcije i optimizacije doze uključena je automatska modulacija struje cijevi CARE Dose4D (Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka) i automatska modulacija voltaže cijevi CARE kV (Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka), a za rekonstrukciju podataka korišten je iteracijski algoritam rekonstrukcije (engl. *Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction*, SAFIRE) na razini jačine tri (SAFIRE 3, Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka).

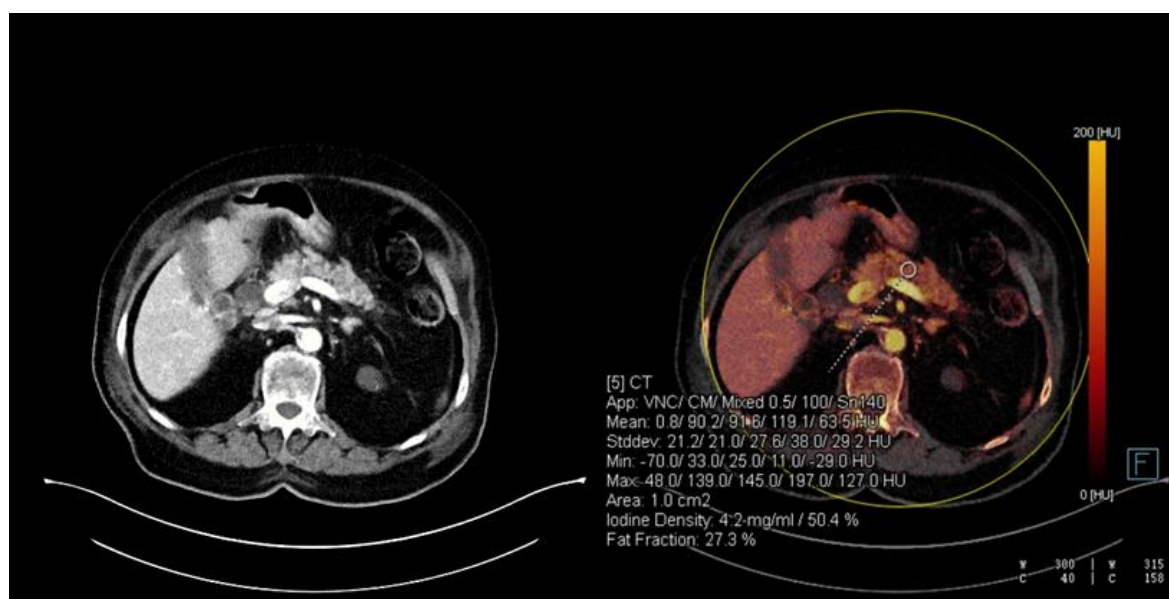
Uređaj automatski kreira slike miješane sive skale koje se šalju u bolnički PACS sustav (ISSA), a vizualno odgovaraju konvencionalnim SECT slikama dobivenim na 120 kVp na koje su radiolozi navikli u rutinskoj interpretaciji [20].

Softver The Liver VNC (syngo.CT Dual Energy, Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka), koji se temelji na algoritmu raščlanjivanja tri materijala u domeni slike, koristio se za izradu slika raščlanjivanja materijala (jodnih mapa).

3.2.2. Analiza DECT slika

Slikovni zapisi CT pregleda izvedenih u DECT načinu izdvojeni su iz bolničkog PACS sustava (ISSA) u koji se rutinski pohranjuju zapisi dobiveni tijekom skeniranja. Neovisnu analizu svih DECT pregleda provela su dva radiologa s višegodišnjim iskustvom u tumačenju DECT slika. Istraživači su bili upoznati s dijagnozom AP-a, no nisu imali uvid u rutinske radiološke nalaze, kliničke podatke, procjenu rizika prema bodovnim sustavima APACHE II i BISAP niti vrijednosti laboratorijskih analiza. Na specijaliziranoj trodimenzijskoj radnoj stanici syngo.via, verziji VB60A, Siemens Healthineers analizirane su slike u aksijalnoj ravnini, debljine sloja 3 mm, bez uvida u rezultate rutinskih pregleda. Za neovisno određivanje težine AP-a prema mCTSI bodovnom sustavu korištene su slike miješane sive

skale, s jednakim udjelima (50 %–50 %) cijevi niže energije (100 kVp) i više energije (140 kVp). U miješanim slikama sive skale podatci iz rendgenske cijevi niže i rendgenske cijevi više energije kombinirane su i slike izgledaju poput onih koje se dobivaju konvencionalnim SECT uređajima [29]. Uporabom softvera The Liver VNC tvrtke Siemens Healthineers, Forchheim, Njemačka, u naknadnoj obradi generirane su jodne mape za kvalitativnu procjenu vijabilnosti tkiva gušterače i određivanje ROI-a. U jodnim mapama koje se ne koriste u svakodnevnom radu sadržaj joda kodiran je tonskim stupnjevanjem boje i superponiran na slike sive skale. Izostanak imbibicije ukazuje na nekrozu tkiva gušterače [12]. Unutar definiranih ROI-a softverski je omogućen kvantitativan izračun vrijednosti atenuacije [VNC i postkontrastne vrijednosti atenuacije u HU (miješani HU)], vrijednosti apsorpcije joda u mg/ml i FF u postotcima [24]. Za sve ispitanike oba su istraživača postavila kružni ROI površine 1 cm² u tri različita segmenta gušterače (glava, trup i rep) izbjegavajući pritom krvne žile, kalcifikate i okolne strukture (Slika 2). Kada je kvalitativno procijenjena prisutnost nekroze, ROI je postavljen unutar nekrotičnog područja.



(a)

(b)

Slika 2. Prikaz (a) miješane slike sive skale i (b) jodne mape.

(a) Miješana slika sive skale vizualno odgovara konvencionalnoj SECT slici.

(b) Jodna mapa prikazuje jod kodiran različitim tonovima narančaste boje (kvalitativna analiza). U trup gušterače je postavljeno kružno područje interesa površine 1 cm² (kvantitativna analiza).

DECT: dvoenergijski CT; SECT: jednoenergijski CT

3.2.3. Statistička analiza

Za statističku obradu podataka korišten je program *Statistica for Windows*, verzija 14.0.1.25 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, Kalifornija, SAD).

Procjena pouzdanosti između procjenjivača (engl. *inter-rater reliability*) provedena je primjenom intraklasnog koeficijenta korelacije (engl. *intraclass correlation coefficient*, ICC) prema metodologiji Kooa i Lija. Korišten je model slučajnih učinaka u oba smjera s apsolutnim podudaranjem (engl. *two-way random-effects model, absolute agreement*), što je preporučeni okvir za analizu međusobne usklađenosti više neovisnih ocjenjivača. Vrijednosti ICC-a interpretirane su prema standardnim pragovima: < 0,5 niska pouzdanost; 0,5–0,75 umjerena; 0,75–0,9 dobra; > 0,9 izvrsna [168].

Normalnost distribucije kontinuiranih kvantitativnih varijabli ispitana je Shapiro–Wilkovim testom. Rezultati varijabli su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom (SD).

Usporedba dviju nezavisnih skupina kontinuiranih podataka provedena je primjenom Studentova t-testa kod normalne raspodjele i homogenih varijanci, dok je u slučaju nejednakih varijanci korišten Welchov t-test. Ako podatci nisu zadovoljavali pretpostavke normalnosti, korišten je neparametrijski Mann–Whitneyev U test.

Kod analiza koje su uključivale tri ili više nezavisnih skupina, za normalno distribuirane podatke s homogenim varijancama primijenjena je jednosmjerna analiza varijance (ANOVA), a u suprotnom Kruskal–Wallisov test. Nakon otkrivene značajne razlike među više skupina, provedene su *post hoc* analize – Tukey HSD (engl. *honestly significant difference*) test za parametrijske, odnosno Bonferronijeva korekcija za neparametrijske usporedbe.

Za ispitivanje razlika među kategorijskim varijablama (npr. spol, prisutnost komorbiditeta, kategorije težine bolesti), korišten je hi-kvadrat (χ^2) test. U slučajevima s malim očekivanim frekvencijama primijenjena je egzaktna korekcija (npr. Fisherov egzaktni test).

Povezanost između dviju kontinuiranih ili ordinalnih varijabli (npr. laboratorijske vrijednosti i klinički skorovi) ispitivana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Kod podataka koji zadovoljavaju kriterije linearne povezanosti i normalne distribucije, korišten je Pearsonov koeficijent korelacije. Za ispitivanje povezanosti između ordinalnih i kategorijskih varijabli, ovisno o kontekstu, korišteni su Spearmanov koeficijent ili χ^2 test za trend.

Procjena dijagnostičke točnosti kvantitativnih parametara provedena je ROC analizom (engl. *Receiver Operating Characteristic*) uz izračun površine ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*, AUC) i određivanje optimalnog graničnog praga s pomoću Youdenova indeksa.

Za ispitivanje promjena vrijednosti istih varijabli unutar iste skupine ispitanika tijekom vremena (npr. praćenje laboratorijskih markera kroz terapiju) korišten je Wilcoxonov test predznaka kao neparametrijski parni test.

Sve statističke vrijednosti smatrane su značajnim za p-vrijednost < 0,05.

4. REZULTATI

4.1. Demografska obilježja ispitanika, njihovi međusobni odnosi i odnos prema ishodima bolesti

4.1.1. Osnovna demografska obilježja ispitanika (spol, dob i indeks tjelesne mase)

U retrospektivno istraživanje uključena su ukupno 134 ispitanika čija su osnovna demografska obilježja prikazana u tablici 7. Od toga su 72 bolesnika činila skupinu s AP-om, a u kontrolnoj skupini bila su 62 ispitanika. Ukupno je zabilježena blaga predominacija ženskog spola, pri čemu je 56,7 % ispitanika bilo ženskog, a 43,3 % muškog spola.

U kontrolnoj skupini bilo je 66,1 % žena i 33,9 % muškaraca. Za razliku od toga u skupini s AP-om muškaraca je bilo 51,4 %, a žena 48,6 %. Vidljivo je, dakle, da su u skupini bolesnika s AP-om muškarci bili nešto češće zastupljeni. Ipak, ta razlika nije bila statistička značajna ($\chi^2 = 3,48$; $p = 0,062$).

Analiza dobne strukture za ukupni uzorak pokazala je prosječnu dob od 64 ± 14 godina, a raspon je bio od 22 do 91 godine. Unutar skupine s AP-om srednja dob bolesnika iznosila je 65 ± 16 godina, a u kontrolnoj skupini 64 ± 10 godina. Dakle, razlika u dobi između skupine bolesnika s AP-om i kontrolne skupine nije bila značajna (Mann–Whitney $U = 2524,5$; $p = 0,192$). U skupini s AP-om prosječna dob muškaraca bila je 60 ± 15 godina, a žene su bile značajno starije (70 ± 15 godina) (Mann–Whitney $U = 373,5$; $p = 0,002$). Za razliku od toga, u kontrolnoj skupini muškarci su bili stariji od žena (68 ± 8 godina prema 62 ± 11 godina; Mann–Whitney $U = 581$; $p = 0,025$), a u ukupnom uzorku razlika u dobi između spolova nije bila značajna (Mann–Whitney $U = 1980,5$; $p = 0,316$).

Što se tiče BMI-a, srednja vrijednost u ukupnom uzorku iznosila je $27,9 \pm 6,7$ kg/m² pa prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije odgovara kategoriji prekomjerne tjelesne mase. Prosječan BMI u kontrolnoj skupini iznosio je $26,8 \pm 7,5$ kg/m², dok je u skupini bolesnika s AP-om iznosio $28,8 \pm 5,7$ kg/m², što predstavlja statistički značajnu razliku (Mann–Whitney $U = 1461,5$; $p = 0,008$). U ukupnom uzorku muškarci su imali značajno veći BMI od žena ($28,3 \pm 4,5$ kg/m² prema $27,5 \pm 7,9$ kg/m²; Mann–Whitney $U = 2351$; $p = 0,035$). Posebno treba istaknuti da su muškarci u skupini s AP-om imali veći BMI ($29,6 \pm 4,3$ kg/m²) u odnosu na muškarce kontrolne skupine ($26,2 \pm 4,1$ kg/m²), što je također bila značajna razlika (Mann–Whitney $U = 186$; $p = 0,008$). Kod žena ta razlika nije bila statistički značajna (Mann–Whitney $U = 771,5$; $p = 0,304$).

Tablica 7. Prikaz osnovnih demografskih obilježja za ukupni uzorak, kontrolnu skupinu i skupinu s akutnim pankreatitisom

Demografsko obilježje	Ukupni uzorak	Kontrolna skupina	Skupina s AP-om	p-vrijednost
Ukupno (N)	134	62	72	
Spol	N (%)			χ^2 test
Muškarci	58 (43,3)	21 (33,9)	37 (51,4)	0,062
Žene	76 (56,7)	41 (66,1)	35 (48,6)	
Dob (godine)	Srednja vrijednost $\pm$ SD			Mann–Whitney U
Po skupinama	64 $\pm$ 14	64 $\pm$ 10	65 $\pm$ 16	0,192
Muškarci	63 $\pm$ 14	68 $\pm$ 8	60 $\pm$ 15	0,0082
Žene	66 $\pm$ 14	62 $\pm$ 11	70 $\pm$ 15	0,001
p-vrijednost (M prema Ž)	0,316	0,025	0,002	
BMI (kg/m²)	Srednja vrijednost $\pm$ SD			Mann–Whitney U
Po skupinama	27,9 $\pm$ 6,7	26,8 $\pm$ 7,5	28,8 $\pm$ 5,7	0,008
Muškarci	28,3 $\pm$ 4,5	26,2 $\pm$ 4,1	29,6 $\pm$ 4,3	0,008
Žene	27,5 $\pm$ 7,9	27,1 $\pm$ 8,7	28 $\pm$ 6,8	0,304
p-vrijednost (M prema Ž)	0,035	0,612	0,052	

AP: akutni pankreatitis; BMI: indeks tjelesne mase; M: muškarci; Ž: žene

Stratifikacijom ispitanika prema dobnim tercilima (Tablica 8) uočena je značajna razlika u distribuciji ($\chi^2 = 7,65$; $p = 0,0218$), pri čemu su bolesnici s AP-om bili najčešće zastupljeni u najstarijem tercilu.

Tablica 8. Dob po tercilima (približno jednako brojne dobne grupe)

Dobni tercili (godine)	Kontrolna skupina (N)	Skupina s AP-om (N)	Ukupno (N)	χ^2 test p-vrijednost
< 62	20	24	44	$\chi^2(2) = 7,65$ $p = 0,0218$
62–71	28	18	46	
> 71	14	30	44	

AP: akutni pankreatitis

4.1.2. Analiza podskupina unutar skupine s akutnim pankreatitisom

U skupini s AP-om bila su ukupno 72 bolesnika. Od toga je 49 bolesnika (68 %) imalo intersticijski edematozni, a 23 bolesnika (32 %) nekrotizirajući tip bolesti. Nije utvrđena značajna razlika u učestalosti pojedinih morfoloških tipova AP-a s obzirom na spol (intersticijski edematozni: 24 muškarca prema 25 žena; nekrotizirajući: 13 muškaraca prema 10 žena; $\chi^2(1) = 0,118$; $p = 0,731$) (Tablica 9).

Tablica 9. Demografska obilježja u morfološkim podskupinama akutnog pankreatitisa

Demografsko obilježje	Intersticijski edematozni AP	Nekrotizirajući AP	p-vrijednost
Ukupno	N (%)		
	49 (68)	23 (32)	
Spol		N (%)	χ^2 test
Muškarci	24 (48,9)	13 (56,5)	0,731
Žene	25 (51,1)	10 (43,5)	

Tablica 9. – nastavak

Dob (godine)	Srednja vrijednost ± SD		Mann–Whitney U
Ukupno	68 ± 14	59 ± 20	0,059
Muškarci	64 ± 13	52 ± 17	0,024
Žene	71 ± 14	68 ± 20	0,812
p-vrijednost (M prema Ž)	0,036	0,038	
BMI (kg/m²)	Srednja vrijednost ± SD		Mann–Whitney U
Ukupno	28,9 ± 6,1	28,6 ± 4,8	0,596
Muškarci	29,6 ± 4,3	30,0 ± 4,6	0,145
Žene	28,5 ± 7,5	26,9 ± 4,9	0,498
p-vrijednost (M prema Ž)	0,145	0,498	
Duljina hospitalizacije (dani)	Srednja vrijednost ± SD		Mann–Whitney U
	10 ± 6	20 ± 12	< 0,001
Smrtnost	N (%)		
	0 (0)	3 (13)	—
Vrijeme od početka simptoma do DECT pregleda (dani)	Srednja vrijednost ± SD		
	4,7 ± 3,4		—

AP: akutni pankreatitis; BMI: indeks tjelesne mase; DECT: dvoenergijski CT; M: muškarci; Ž: žene

Bolesnici s intersticijskim edematoznim AP-om bili su prosječno stariji u usporedbi s onima s nekrotizirajućim tipom bolesti (68 ± 14 godina prema 59 ± 20 godina), bez statističke značajnosti (Mann–Whitney U = 720,5; p = 0,059).

Detaljna analiza prema spolu pokazala je da su muškarci s intersticijskim edematoznim AP-om bili značajno stariji od muškaraca s nekrotizirajućim AP-om (64 ± 13 godina prema 52 ± 17 godina; Mann–Whitney U = 227,5; p = 0,024), dok kod žena ta razlika nije bila značajna (71 ± 14 godina prema 68 ± 20 godina; Mann–Whitney U = 132, p = 0,812). U podskupini s intersticijskim edematoznim AP-om žene su bile značajno starije od muškaraca (Mann–Whitney U = 194,5; p = 0,036), a ista dobna razlika između muškaraca i žena nađena je i u podskupini s nekrotizirajućim AP-om (Mann–Whitney U = 31; p = 0,038).

U analizi BMI-a nije bilo statistički značajne razlike između intersticijskog edematoznog i nekrotizirajućeg tipa bolesti (28,9 ± 6,1 kg/m² prema 28,6 ± 4,8 kg/m²; Mann–Whitney U = 433,5; p = 0,596).

Ni između spolova nije bilo značajne razlike u BMI između morfoloških podskupina: kod muškaraca ($29,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ prema $30,0 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$; Mann–Whitney U = 316,5; $p = 0,145$) i kod žena ($28,5 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$ prema $26,9 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$; Mann–Whitney U = 64; $p = 0,498$).

Prosječna duljina hospitalizacije kod bolesnika s nekrotizirajućim tipom bolesti iznosila je 20 ± 12 dana, dok je u podskupini s intersticijskim edematoznim AP-om hospitalno liječenje bilo znatno kraće i iznosilo je 10 ± 6 dana (Mann–Whitney U = 190; $p < 0,001$).

Smrtnost je zabilježena isključivo u podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom (3 bolesnika), a u podskupini s intersticijskim edematoznim AP-om nije bilo smrtnih ishoda. Dakle, u cijeloj skupini s AP-om smrtnost je bila 4,2 %, a u podskupini s nekrotizirajućim tipom 13 %.

Vrijeme između početka simptoma i izvođenja DECT pregleda prosječno je iznosilo $4,7 \pm 3,4$ dana, s rasponom od nula do 15 dana.

S obzirom na procijenjenu težinu bolesti prema bodovnom sustavu mCTSI, 21 bolesnik (29,1 %) imao je blagi AP, 31 (43,1 %) umjereno teški, a 20 (27,8 %) teški oblik bolesti.

4.1.3. Odnos etiologije i osnovnih demografskih obilježja bolesnika u skupini s akutnim pankreatitisom

Analiza distribucije uzroka AP-a prema spolu pokazala je značajno češću bilijarnu etiologiju kod žena (77,1 %) u odnosu na muškarce (48,6 %) (*post hoc* analiza s Bonferroni korekcijom; $p = 0,0243$). Alkoholna etiologija zabilježena je isključivo kod muških ispitanika. Ostali uzroci (npr. lijekovi, metabolički poremećaji) bili su podjednako zastupljeni među spolovima. Statistička analiza potvrdila je značajnu povezanost spola i etiologije ($\chi^2(2) = 12,75$; $p = 0,0017$). Etiologija AP-a prikazana je u tablici 10.

Tablica 10. Etiologija akutnog pankreatitisa i osnovna demografska obilježja bolesnika u skupini s akutnim pankreatitisom

Demografsko obilježje	Etiologija			p-vrijednost
	Bilijarna	Alkoholna	Druga	
Ukupno	45 (62,5)	11 (15,3)	16 (22,2)	
Spol	N (%)			
Muškarci	18 (48,6)	11 (29,7)	8 (21,7)	$\chi^2 = 12,75$ $p = 0,0017$
Žene	27 (77,1)	0 (0)	8 (22,9)	
p-vrijednost (M prema Ž)	0,0243	0,0004	1	

Tablica 10. – nastavak

Dobni tercili (godine)				
< 62	8 (33,3)	8 (33,3)	8 (33,3)	$\chi^2 = 16,44$ p = 0,0025
62–71	12 (66,7)	2 (11,1)	4 (22,2)	
> 71	25 (83,3)	1 (3,3)	4 (13,3)	
p-vrijednost unutar dobnih tercila	0,0007	0,0083	0,2138	
BMI (kg/m ²)		Srednja vrijednost ± SD		
Unutar skupine s AP-om	28 ± 6	30 ± 3	30 ± 7	Kruskal–Wallis H = 2,68 p = 0,262

AP: akutni pankreatitis; BMI: indeks tjelesne mase; M: muškarci; Ž: žene

Uz spol analizirana je i povezanost dobi s etiologijom AP-a. Analiza distribucije uzroka AP-a prema dobnim tercilima pokazala je statistički značajnu razliku među skupinama ($\chi^2 = 16,44$; $p = 0,0025$), što upućuje na neravnomjernu raspodjelu etiologije bolesti s obzirom na dob.

U skupini starijih bolesnika (treći tercil, tj. > 71 godine, $N = 30$) bilijarna je etiologija dominirala (25 od ukupno 30 bolesnika, tj. 83,33 %). Alkoholna je etiologija gotovo u cijelosti bila ograničena na mlađu skupinu (prvi tercil, tj. < 62 godine, $N = 24$) i zabilježena je u 8 od 24 bolesnika, tj. u 33,3 %. U srednjem tercilu (62–71 godina) bilijarna etiologija nađena je u 12 od 18 bolesnika, tj. 66,7 %, a alkoholna kod dva bolesnika, tj. 11,11 %. Ostali uzroci pokazali su neujednačenu raspodjelu, ali bez statistički značajne razlike među dobnim tercilima ($p = 0,2138$). Ovi rezultati potvrđuju da su stariji ispitanici skloniji bilijarnoj etiologiji, dok su mlađi češće razvijali alkoholni pankreatitis.

Naposljetku, analiza BMI-a u odnosu na etiologiju nije pokazala statistički značajne razlike među podskupinama (Kruskal–Wallisov test, $p = 0,262$).

Zaključno, spol i dob pokazuju značaju povezanost s etiologijom AP-a, a BMI, unatoč uočenim razlikama, ne pokazuje takvu povezanost s uzrokom bolesti.

4.1.4. Povezanost komorbiditeta s težinom akutnog pankreatitisa prema bodovnim sustavima mCTSI i BISAP

Uz temeljne demografske varijable analizirana je i prisutnost komorbiditeta unutar skupine bolesnika s AP-om, a u cilju utvrđivanja njihove moguće povezanosti s težinom kliničke slike. Uključene su tri najčešće kronične dijagnoze: AH, DM2 i hiperlipidemija i to s obzirom na njihovu poznatu ulogu u patofiziologiji upalnih i metaboličkih bolesti te potencijalni utjecaj na tijek AP-a (Tablica 11).

Tablica 11. Povezanost komorbiditeta s težinom akutnog pankreatitisa

Komorbiditet	Prevalencija (%)	mCTSI	BISAP
		(p-vrijednost)	
Arterijska hipertenzija	54,17	< 0,001	0,015
Šećerna bolest tipa 2	15,28	0,276	0,537
Hiperlipidemija	23,61	0,286	0,452

BISAP: engl. *the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*; mCTSI: modificirani CT indeks težine

Prevalencija AH iznosila je 54,17 %, a bolesnici s hipertenzijom imali su značajno veći prosječni skor mCTSI u odnosu na one bez nje (9,09 prema 7,27; Mann–Whitney U = 2,59; $p < 0,001$). Također, vrijednosti skora BISAP bile su veće kod hipertenzivnih bolesnika u usporedbi s onima bez AH ($1,42 \pm 1,03$ prema $0,88 \pm 1,02$; Mann–Whitney U = 426,5; $p = 0,015$), a i stratifikacija prema skoru BISAP ukazala je na povezanost s težim oblikom bolesti.

Šećerna bolest tipa 2 bila je prisutna u 15,28 % ispitanika s AP-om. Kod bolesnika s DM2 i bez njega nije utvrđena značajna razlika u skoru BISAP ($1,45 \pm 1,37$ prema $1,12 \pm 0,99$; Mann–Whitney U = 292,5; $p = 0,537$), a niti u stratifikaciji prema skoru BISAP ($\chi^2 = 1,19$; $p = 0,276$). Međutim, zanimljivo je da su u podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom bolesnici bez DM2 imali veći prosječni skor mCTSI u odnosu na one sa šećernom bolešću ($8,57 \pm 1,65$ prema $7,50 \pm 2,33$), ali razlika nije bila statistički značajna (Mann–Whitney U = 71; $p = 0,276$).

Hiperlipidemija, s prevalencijom od 23,61 % (17 od 72 bolesnika), također nije pokazala značajnu povezanost s težinom bolesti. Nije bilo razlike između bolesnika s hiperlipidemijom i bez nje u skoru BISAP ($0,94 \pm 0,85$ prema $1,24 \pm 1,1$; Mann–Whitney U = 492,5; $p = 0,452$). Također, stratifikacija prema skoru BISAP nije bila povezana s hiperlipidemijom (kontingencijska tablica: blaga 46 prema 16; teža 9 prema 0; $\chi^2 = 1,7$; $p = 0,192$). Što se tiče skora mCTSI, bolesnici s hiperlipidemijom imali su neznatno viši prosjek od onih bez hiperlipidemije ($5,53 \pm 2,79$ prema $4,75 \pm 2,97$), no razlika nije bila statistički značajna (Mann–Whitney U = 374; $p = 0,286$). U podskupini s intersticijskim edematoznim AP-om bolesnici s hiperlipidemijom imali su mCTSI $4,17 \pm 1,99$ prema $3,22 \pm 1,87$ u skupini bez hiperlipidemije (Mann–Whitney U = 157,5; $p = 0,147$), ali bez značajne razlike. Ni u nekrotizirajućem tipu AP-a razlika nije bila značajna ($8,8 \pm 1,1$ prema $8 \pm 2,12$; Mann–Whitney U = 36; $p = 0,605$).

U analiziranom komorbiditetu AH se jasno pokazala se kao jedini prediktor povezan s težim kliničkim tijekom AP-a. Zabilježene su više vrijednosti skora BISAP u skupini bolesnika s hipertenzijom (Mann–

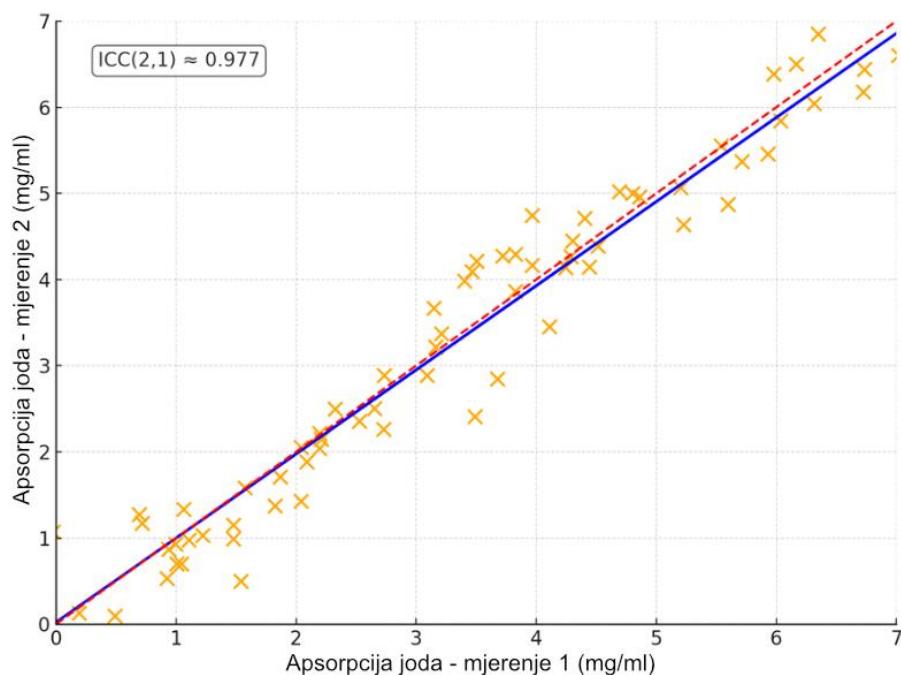
Whitney $U = 36$; $p = 0,015$), kao i značajno viši skor mCTSI u podskupini s nekrotizirajućim tipom bolesti (Mann–Whitney $U = 64$; $p < 0,001$).

S druge strane, DM2 i hiperlipidemija nisu pokazali dosljednu povezanost s parametrima težine bolesti. Iako su kod bolesnika s DM2 primijećene numerički veće vrijednosti skora mCTSI, razlike nisu dosegle razinu statističke značajnosti. Također, ni za hiperlipidemiju nije utvrđena značajna povezanost ni sa skorom BISAP ni s mCTSI, uključujući analizu unutar morfoloških podtipova bolesti.

4.2. Značajke slikovnih biomarkera i njihov utjecaj na ishod bolesti

4.2.1. Procjena pouzdanosti između istraživača u analizi DECT slika

Pouzdanost između istraživača u procjeni prisutnosti nekroze kod bolesnika s AP-om bila je izvrsna. To se odnosi i na mjerenja DECT slikovnih biomarkera [vrijednosti atenuacije (VNC i postkontrastnih vrijednosti atenuacije u HU), vrijednosti apsorpcije joda i FF] kod svih ispitanika. Intraklasni koeficijent korelacije kretao se između 0,982 i 0,995 sa svim p-vrijednostima manjima od 0,001. Slika 3 prikazuje ICC između dva istraživača za kvantifikaciju apsorpcije joda.



Slika 3. Prikaz ICC-a između dva istraživača za kvantifikaciju apsorpcije joda.

ICC: engl. *intraclass correlation coefficient*

4.2.2. Rezultati DECT mjerenja

Kvantitativni rezultati DECT mjerenja za kontrolnu skupinu te podskupine s akutnim intersticijskim edematoznim i nekrotizirajućim pankreatitisom prikazani su u tablici 12. Vrijednosti apsorpcije joda bile su značajno veće kod bolesnika s intersticijskim edematoznim AP-om u usporedbi s onima iz podskupine s nekrotizirajućim AP-om te s kontrolnim ispitanicima (oba $p < 0,05$). Rezultati su prikazani na slici 4.

Tablica 12. Kvantitativna mjerenja DECT-a u glavi trupu i repu gušterače u kontrolnoj skupini, podskupini s intersticijskim edematoznim pankreatitisom i podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom

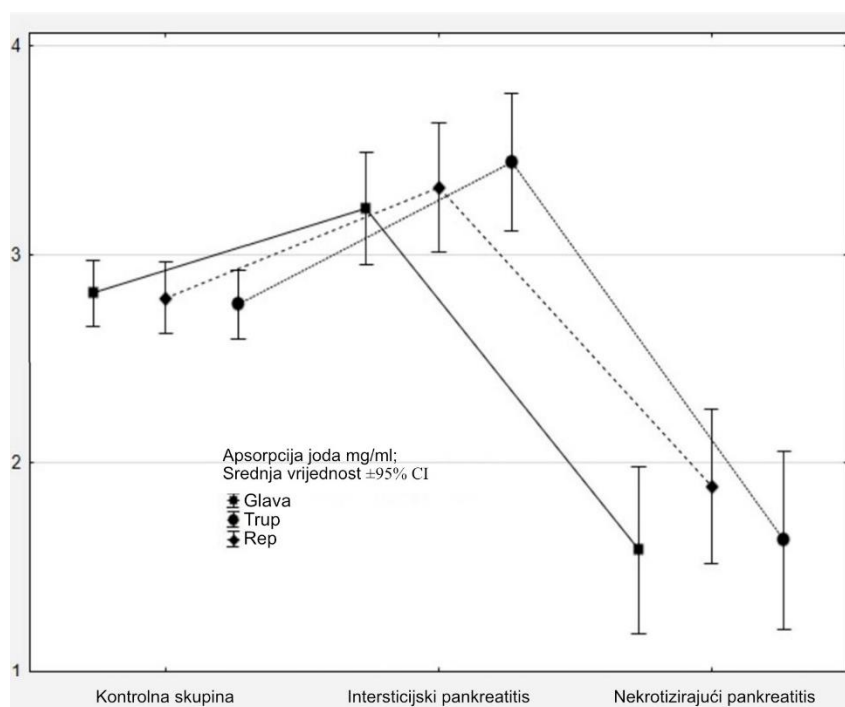
	Kontrolna skupina	Intersticijski edematozni AP	Nekrotizirajući AP	p-vrijednost
Apsorpcija joda (mg/ml)				
Glava	$2,8 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,9$	$< 0,001$
Trup	$2,8 \pm 0,7$	$3,3 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,9$	$< 0,001$
Rep	$2,8 \pm 0,6$	$3,4 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,9$	$< 0,001$
FF (%)				
Glava	$13,1 \pm 9,4$	$20,1 \pm 10,2$	$18,4 \pm 8,6$	$< 0,001$
Trup	$14,3 \pm 11,6$	$22,3 \pm 11,1$	$23,1 \pm 11,3$	$< 0,001$
Rep	$14,1 \pm 15,5$	$16,9 \pm 9,4$	$22,5 \pm 10,3$	0,028
Miješani HU				
Glava	$89,3 \pm 20,8$	$83,4 \pm 23,8$	$54,8 \pm 23,3$	$< 0,001$
Trup	$85,7 \pm 23,1$	$82,4 \pm 24,5$	$54,6 \pm 23,9$	$< 0,001$
Rep	$88,8 \pm 18,9$	$88,8 \pm 18,9$	$78,0 \pm 30,4$	$< 0,001$

Tablica 12. – nastavak

VNC HU				
Glava	33,0 ± 14	26,2 ± 18,7	25,6 ± 12,4	0,039
Trup	30,6 ± 16,9	20,1 ± 15,8	21,1 ± 16	0,002
Rep	32,6 ± 12,5	28 ± 10,8	18,6 ± 15,3	< 0,001

AP: akutni pankreatitis; DECT: dvoenergijska kompjutorizirana tomografija; FF: udio masti; HU: Hounsfieldove jedinice; VNC: virtualno native slike

Nekroza je bila značajno učestalija kod bolesnika s teškim oblikom AP-a u usporedbi s bolesnicima s blagim i umjereno teškim oblikom bolesti u trupu ($p = 0,011$) i repu gušterače ($p < 0,001$). U glavi gušterače razlika u učestalosti nekroze između podskupina nije bila statistički značajna ($p = 0,365$).



Slika 4. Vrijednosti apsorpcije joda u kontrolnoj skupini i kod bolesnika s akutnim pankreatitisom.

CI: interval pouzdanosti

Analizom samo segmenata gušterače bez nekroze utvrđeno je da je razlika u odnosu na kontrolnu skupinu bila statistički značajna isključivo u području glave gušterače ($2,3 \pm 0,7$ mg/ml prema $2,8 \pm 0,6$ mg/ml; $p = 0,019$). U segmentima trupa i repa gušterače bez vidljive nekroze bolesnici s nekrotizirajućim pankreatitisom imali su niže vrijednosti apsorpcije joda u usporedbi s ispitanicima kontrolne skupine.

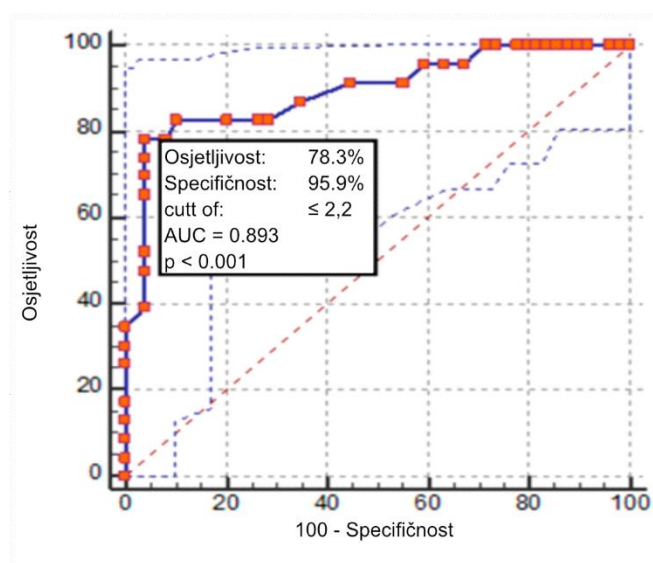
Međutim, te razlike nisu dosegnule razinu statističke značajnosti. U području trupa vrijednosti su iznosile $2,5 \pm 0,6$ mg/ml prema $2,8 \pm 0,7$ mg/ml ($p = 0,186$), dok su u području repa bile $2,5 \pm 0,8$ mg/ml u usporedbi s $2,8 \pm 0,6$ mg/ml ($p = 0,184$) (Tablica 13).

Tablica 13. Apsorpcija joda u glavi, trupu i repu gušterače u kontrolnoj skupini u odnosu na ne-nekrotične dijelove unutar podskupine s nekrotizirajućim pankreatitisom

Ne-nekrotični dijelovi	Nekrotizirajući AP		Kontrolna skupina		p-vrijednost
	Apsorpcija joda				
	N	Srednja vrijednost ±SD	N	Srednja vrijednost ±SD	
Glava	10	2,3 ± 0,7	62	2,8 ± 0,6	0,019
Trup	11	2,5 ± 0,6	62	2,8 ± 0,7	0,186
Rep	9	2,5 ± 0,8	62	2,8 ± 0,6	0,184

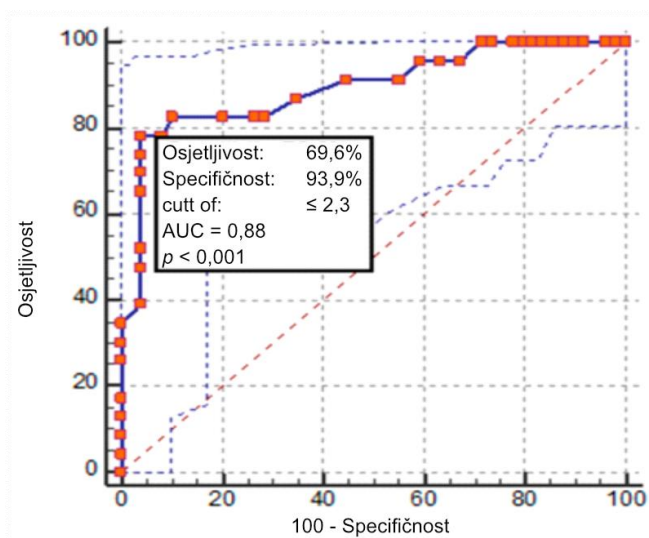
AP: akutni pankreatitis

Analiza karakteristika radne krivulje (ROC) pokazala je da pragovi apsorpcije joda za detekciju nekroze pankreatičnog tkiva iznose $\leq 2,2$ mg/ml za glavu, $\leq 2,3$ mg/ml za trup te $\leq 2,4$ mg/ml za rep gušterače (AUC između 0,88 i 0,893; $p > 0,05$). Rezultati su prikazani na slici 5.

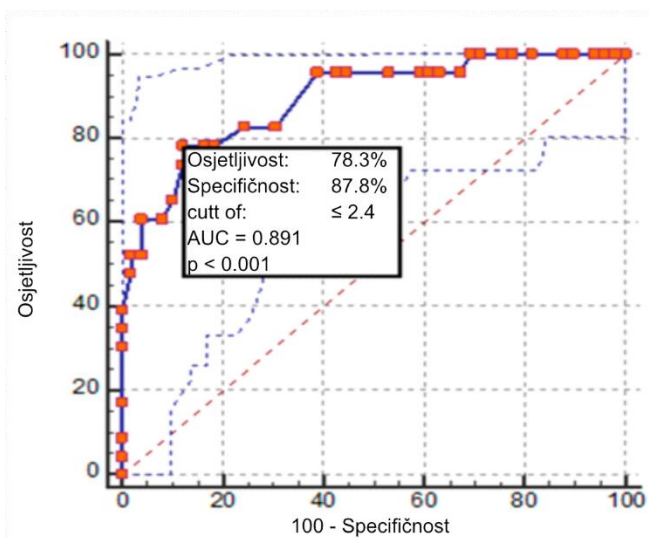


(a) glava

Slika 5. – nastavak



(b) trup



(c) rep

Slika 5. Dijagnostička točnost i diskriminacijska sposobnost apsorpcije joda u razlikovanju intersticijskog edematoznog od nekrotizirajućeg pankreatitisa u (a) glavi, (b) trupu i (c) repu gušterače.

AUC: površina ispod krivulje

U usporedbi s kontrolnom skupinom FF je bio značajno veći u glavi i trupu gušterače kod bolesnika s intersticijskim edematoznim i nekrotizirajućim tipom AP-a. U repu gušterače značajna razlika u FF vrijednostima utvrđena je samo kod bolesnika s nekrotizirajućim tipom AP-a ($p = 0,028$) (Tablica 14).

Tablica 14. Usporedba udjela masti u glavi, trupu i repu gušterače između kontrolne skupine i podskupina s akutnim pankreatitisom

	Kontrolna skupina (1)	Intersticijski AP (2)	Nekrotizirajući AP (3)	p-vrijednost (ANOVA)	p-vrijednost <i>Post hoc</i>		
					1 prema 2	1 prema 3	2 prema 3
Segment	(Srednja vrijednost ± SD)						
Glava	13,1 ± 9,4	20,1 ± 10,2	18,4 ± 8,6	0,001	0,000	0,026	0,492
Trup	14,3 ± 11,6	22,3 ± 11,1	23,1 ± 11,3	< 0,001	0,001	0,005	0,961
Rep	14,1 ± 15,5	16,9 ± 9,4	22,5 ± 10,3	0,028	0,486	0,019	0,191

AP: akutni pankreatitis. Za usporedbu triju skupina korištena je jednosmjerna analiza varijance (ANOVA). Post hoc analiza provedena je uz Bonferronijevu korekciju višestrukih usporedbi.

Nije bilo značajnih razlika u vrijednostima atenuacije miješanih HU između podskupine s intersticijskim edematoznim AP-om i kontrolne skupine u sva tri segmenta gušterače (Tablica 15).

Tablica 15. Usporedba miješanih vrijednosti atenuacije u glavi, trupu i repu gušterače između kontrolne skupine i podskupina s akutnim pankreatitisom

	Kontrolna skupina (1)	Intersticijski AP (2)	Nekrotizirajući AP (3)	p-vrijednost (ANOVA)	p-vrijednost <i>Post hoc</i>		
					1 prema 2	1 prema 3	2 prema 3
Segment	(Srednja vrijednost ± SD)						
Glava	89,3 ± 20,8	83,4 ± 23,8	54,8 ± 23,3	< 0,001	0,36	0,000	0,000
Trup	85,7 ± 23,1	82,4 ± 24,5	54,6 ± 23,9	< 0,001	0,745	0,000	0,000
Rep	88,8 ± 18,9	88,8 ± 18,9	78,0 ± 30,4	< 0,001	0,742	0,000	0,000

AP: akutni pankreatitis. Za usporedbu triju skupina korištena je jednosmjerna analiza varijance (ANOVA). Post hoc analiza provedena je uz Bonferronijevu korekciju višestrukih usporedbi.

Kod bolesnika s intersticijskim edematoznim i nekrotizirajućim tipom AP-a vrijednosti VNC HU u glavi i trupu gušterače bile su značajno manje u usporedbi s kontrolnom skupinom (Tablica 16). Vrijednosti u trupu su iznosile $20,1 \pm 15,8$ HU u intersticijskom edematoznom tipu prema $30,6 \pm 16,9$ HU u kontrolnoj skupini ($p = 0,002$) i $21,1 \pm 16$ HU u nekrotizirajućem tipu prema $30,6 \pm 16,9$ HU u kontrolnoj skupini ($p = 0,046$). Vrijednosti VNC u glavi su iznosile $26,2 \pm 18,7$ HU za intersticijski edematozni tip prema 33 ± 14 HU u ispitanika kontrolne skupine ($p = 0,025$) dok za nekrotizirajući tip nije nađena značajna razlika u odnosu na ispitanike kontrolne skupine ($25,6 \pm 12,4$ HU prema 33 ± 14 ; $p = 0,055$). U repu gušterače vrijednosti VNC HU bile su značajno manje samo kod bolesnika s nekrotizirajućim tipom AP-a u odnosu na kontrolnu skupinu ($18,6 \pm 15,3$ HU prema $32,6 \pm 12,5$ HU; $p < 0,001$). Za intersticijski edematozni tip nije nađena značajna razlika u odnosu na ispitanike kontrolne skupine ($28 \pm 10,8$ HU prema $32,6 \pm 12,5$ HU; $p = 0,058$).

U međusobnoj usporedbi između morfoloških tipova AP-a nije nađena značajna razlika u vrijednostima VNC HU ni u glavi ($p = 0,879$) ni trupu gušterače ($p = 0,968$). Međutim, u repu je zabilježena statistički značajna razlika, pri čemu su bolesnici s nekrotizirajućim oblikom imali niže vrijednosti u odnosu na intersticijski edematozni tip ($18,6 \pm 15,3$ HU prema $28,0 \pm 10,8$ HU; $p = 0,008$).

Tablica 16. Virtualno nativne vrijednosti atenuacije u kontrolnoj skupini i u podskupinama s intersticijskim edematoznim i nekrotizirajućim pankreatitisom

	Kontrolna skupina (1)	Intersticijski AP (2)	Nekrotizirajući AP (3)	p-vrijednost (ANOVA)	p-vrijednost <i>Post hoc</i>		
					1 prema 2	1 prema 3	2 prema 3
Segment	(Srednja vrijednost ± SD)						
Glava	33 ± 14	26,2 ± 18,7	25,6 ± 12,4	0,039	0,025	0,055	0,879
Trup	30,6 ± 16,9	20,1 ± 15,8	21,1 ± 16	0,002	0,002	0,046	0,968
Rep	32,6 ± 12,5	28 ± 10,8	18,6 ± 15,3	< 0,001	0,058	0,000	0,008

AP: akutni pankreatitis. Za usporedbu triju skupina korištena je jednosmjerna analiza varijance (ANOVA). Post hoc analiza provedena je uz Bonferronijevu korekciju višestrukih usporedbi.

Uočena je značajna negativna korelacija između vrijednosti miješanih HU i FF u glavi, trupu i repu gušterače (Tablica 17). Koeficijenti Spearmanove korelacije između ovih slikovnih biomarkera kretali su se od – 0,565 za glavu, – 0,596 za trup do – 0,538 za rep (svi $p < 0,001$) što ukazuje na umjerenu do jaku negativnu povezanost između miješanih HU i FF u svakom segmentu gušterače.

Tablica 17. Korelacija između miješanih vrijednosti atenuacije i udjela masti u tkivu gušterače u skupini s akutnim pankreatitisom

Segment gušterače	Skupina s AP-om (ρ)	p-vrijednost
Glava	– 0,565	< 0,001
Trup	– 0,596	< 0,001
Rep	– 0,538	< 0,001

AP: akutni pankreatitis

S druge strane, nije nađena značajna korelacija između FF i vrijednosti apsorpcije joda neovisno o analiziranom segmentu (svi $p > 0,05$), što isključuje prisutnost linearne povezanosti između tih dvaju parametara (Tablica 18).

Tablica 18. Korelacija između udjela masti i vrijednosti apsorpcije joda u tkivu gušterače u skupini s akutnim pankreatitisom

Segment gušterače	Skupina s AP-om (ρ)	p-vrijednost
Glava	– 0,015	0,899
Trup	0,039	0,746
Rep	– 0,031	0,794

AP: akutni pankreatitis

4.2.3. Rezultati DECT mjerenja i bodovnih sustava APACHE II i mCTSI

Prema stratificiranom skor APACHE II gotovo jednak broj bolesnika s AP-om imao je vrijednosti ispod i iznad osam (35 bolesnika prema 37 bolesnika). Srednje vrijednosti skora APACHE II bile su veće kod bolesnika s nekrotizirajućim tipom bolesti u usporedbi s intersticijskim edematoznim tipom (9 ± 5 prema $7,6 \pm 4$), ali razlika nije bila statistički značajna (Mann–Whitney $U = 428$; $p = 0,1707$).

Skor mCTSI bio je značajno veći u podskupini bolesnika s nekrotizirajućim AP-om u usporedbi s podskupinom bolesnika s intersticijskim edematoznim tipom ($8,1 \pm 1,9$ prema $3,5 \pm 1,9$; Mann–Whitney $U = 64$; $p < 0,0001$) (Tablica 19).

Tablica 19. Usporedba srednjih vrijednosti bodovnih sustava APACHE II i mCTSI u podskupinama akutnog pankreatitisa

Tip upale	Srednja vrijednost $\pm$ SD	Mann–Whitney U p-vrijednost
APACHE II		
Intersticijski AP	$7,6 \pm 4$	428
Nekrotizirajući AP	9 ± 5	0,1707
mCTSI		
Intersticijski AP	$3,5 \pm 1,9$	64
Nekrotizirajući AP	$8,1 \pm 1,9$	$< 0,0001$

APACHE II: *the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; AP: akutni pankreatitis; mCTSI: modificirani CT indeks težine

Uočena je značajna negativna korelacija između vrijednosti skora mCTSI i apsorpcije joda u trupu gušterače u obje podskupine AP-a ($p < 0,05$) (Tablica 20). Kod bolesnika s intersticijskim edematoznim tipom Spearmanov koeficijent korelacije iznosio je $r = -0,377$ ($p = 0,008$), a kod bolesnika s nekrotizirajućim oblikom korelacija je bila izraženija ($r = -0,477$, $p = 0,025$). Zabilježena je značajna negativna korelacija između skora mCTSI i apsorpcije joda u glavi gušterače kod bolesnika s intersticijskim edematoznim AP-om ($r = -0,386$, $p = 0,007$) te u repu gušterače kod bolesnika s nekrotizirajućim AP-om ($r = -0,484$, $p = 0,022$). Kod intersticijskog tipa ta korelacija u repu nije bila značajna ($p = 0,19$).

Tablica 20. Korelacija između skora mCTSI i apsorpcije joda u tri segmenta gušterače prema morfološkom tipu upale

Segment gušterače	Tip upale	Spearman r	p-vrijednost
Glava	Intersticijski edematozni AP	– 0,386	0,007
	Nekrotizirajući AP	– 0,1439	0,523
Trup	Intersticijski edematozni AP	– 0,3769	0,008
	Nekrotizirajući AP	– 0,4765	0,0025
Rep	Intersticijski edematozni AP	– 0,1926	0,19
	Nekrotizirajući AP	– 0,4843	0,022

AP: akutni pankreatitis

4.3. Procjena dijagnostičke i prognostičke vrijednosti osnovnih fizioloških parametara

U sklopu ovog istraživanja analizirani su osnovni fiziološki parametri bolesnika s AP-om, tj. arterijski tlak, srčana frekvencija (puls), tjelesna temperatura, frekvencija disanja te subjektivno procijenjen intenzitet bola [prema vizualno-analognoj skali (VAS)]. Cilj analize bio je ispitati u kojoj su mjeri navedeni parametri povezani s osnovnim obilježjima bolesti (etiologijom, tipom upale te težinom kliničke slike i definiranim prognostičkim sustavima APACHE II i BISAP). Ujedno je ispitana njihova potencijalna povezanost s demografskim obilježjima bolesnika.

Ni jedan od promatranih fizioloških pokazatelja, uključujući intenzitet bola, nije se značajno razlikovao među skupinama razvrstanim prema uzroku pankreatitisa. Iako je subjektivni osjećaj bola bio numerički veći kod bolesnika s pankreatitisom uzrokovanim „ostalim” etiološkim čimbenicima, razlike nisu dosegnule prag statističke značajnosti (Kruskal–Wallis test, $p = 0,134$).

Pritom se morfološki tip upale, klasificiran kao intersticijski edematozni ili nekrotizirajući, pokazao relevantnim isključivo u odnosu na vrijednosti pulsa (Tablica 21). Naime, bolesnici s nekrotizirajućim tipom bolesti imali su značajno veći broj otkucaja srca u usporedbi s onima s intersticijskim edematoznim pankreatitisom (prosječne vrijednosti: $96 \pm 24,4$ otkucaja/min prema $85 \pm 14,8$ otkucaja/min; Welchov t-test; $p = 0,049$). Iako su obje skupine imale normalnu distribuciju vrijednosti pulsa, analiza je provedena uz korekciju zbog različitih varijanci među skupinama. Ostali fiziološki parametri (uključujući arterijski tlak, tjelesnu temperaturu, frekvenciju disanja i intenzitet bola) nisu pokazali značajne razlike između ovih dviju podskupina.

Tablica 21. Fiziološki parametri prema podskupinama akutnog pankreatitisa

Parametar	Intersticijski edematozni AP	Nekrotizirajući AP	Test	p-vrijednost
	(Srednja vrijednost ± SD)			
Sistolički tlak (mm Hg)	135,1 ± 21,1	144,3 ± 23,4	t-test	0,099
Dijastolički tlak (mm Hg)	79,8 ± 11,1	84 ± 13,2	Mann–Whitney U	0,087
Srednji arterijski tlak (mm Hg)	98,2 ± 13,1	104,1 ± 14,8	t-test	0,092
Puls (otkucaji/minuta)	85 ± 14,8	96 ± 24,4	Welch t-test	0,049
Tjelesna temperatura (°C)	36,4 ± 0,5	36,3 ± 0,5	Mann–Whitney U	0,375
Frekvencija disanja u minuti	17 ± 4,3	17 ± 2,5	Mann–Whitney U	0,82
Intenzitet bola (VAS)	4,1 ± 1,7	4,95 ± 1,7	t-test	0,05

AP: akutni pankreatitis; mm Hg: milimetri žive; VAS: vizualno-analogni skala

S obzirom na stratifikaciju težine kliničke slike na temelju sustava APACHE II, niti jedan od promatranih fizioloških pokazatelja nije pokazao statistički značajnu povezanost s klasifikacijom na lakšu i težu kliničku sliku. Vrijednosti arterijskog tlaka ($p = 0,735$), pulsa ($p = 0,282$), tjelesne temperature ($p = 0,315$), frekvencije disanja ($p = 0,594$) te percipiranog bola ($p = 0,728$) bile su usporedive u obje podskupine. Rezultati su prikazani u tablici 22.

Tablica 22. Fiziološki parametri prema stratifikaciji bodovnim sustavom APACHE II

Parametar	APACHE II < 8	APACHE ≥ 8	p-vrijednost
	(Srednja vrijednost ± SD)		
Sistolički tlak (mm Hg)	138 ± 20	137,8 ± 24,5	0,924
Dijastolički tlak (mm Hg)	83 ± 11	79,8 ± 12,7	0,391
Srednji arterijski tlak (mm Hg)	101 ± 13	99,1 ± 14,8	0,735
Puls (otkucaji/minuta)	86,1 ± 17,8	90,3 ± 20	0,282
Tjelesna temperatura (°C)	36,4 ± 0,4	36,4 ± 0,7	0,315

Tablica 22. – nastavak

Frekvencija disanja u minuti	16,8 ± 2,7	17,5 ± 4,6	0,594
Intenzitet bola (VAS)	4,3 ± 1,7	4,4 ± 1,8	0,728

APACHE II: *the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; mm Hg: milimetri žive; VAS: vizualno-analogna skala

Uvođenjem skora BISAP kao dodatnog prognostičkog alata analizirana je i njegova povezanost s istim fiziološkim parametrima. Većina pokazatelja ni u ovom slučaju nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina prema BISAP stratifikaciji. Međutim, frekvencija disanja bila je značajno brža u skupini s većim skorom BISAP (Mann-Whitney U test, $p = 0,011$) čime je potvrđena njezina prognostička vrijednost u akutnoj fazi bolesti. Ostali parametri, uključujući tlak, puls, tjelesnu temperaturu i bol, bili su bez značajnih razlika (svi $p > 0,05$). Rezultati su prikazani u tablici 23.

Tablica 23. Fiziološki parametri prema stratifikaciji bodovnim sustavom BISAP

Parametar	BISAP < 3	BISAP ≥ 3	p-vrijednost
	(Srednja vrijednost ± SD)		
Sistolički tlak (mm Hg)	139 ± 23	130 ± 26	0,258
Dijastolički tlak (mm Hg)	82 ± 12	78 ± 13	0,47
Srednji arterijski tlak (mm Hg)	101 ± 14	95 ± 15	0,313
Puls (otkucaji/minuta)	87 ± 18	98 ± 24	0,112
Tjelesna temperatura (°C)	36 ± 0	36 ± 1	0,085
Frekvencija disanja u minuti	17 ± 4	18 ± 2	0,011
Intenzitet bola (VAS)	4 ± 2	5 ± 2	0,532

BISAP; *the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*; mm Hg: milimetri žive; VAS: vizualno-analogna skala

Zaključno, rezultati ukazuju na to da većina pojedinačnih fizioloških parametara, s izuzetkom pulsa i frekvencije disanja, nema značajnu diskriminacijsku vrijednost u procjeni etiologije, tipa upale ni težine kliničke slike AP-a.

4.4. Odabrane laboratorijske pretrage: dijagnostička uloga, prognostička vrijednost i klinička primjena

Analiza leukocita i četiri osnovna biokemijska markera (CRP-a, serumske amilaze i lipaze te glukoze) u kontekstu AP-a pokazala je da se njihova dijagnostička i prognostička vrijednost znatno razlikuje, ovisno o fazi bolesti, kliničkom kontekstu i etiologiji (Tablice 24 i 25; razradba – tablice 27, 28 i 29).

Tablica 24. Odabrani laboratorijski parametri i njihova povezanost s demografskim obilježjima bolesnika

Parametar	Razlika po spolu	Razlika po dobnim tercilima	<i>post hoc</i> – dobnih tercila	Korelacija s BMI
	p-vrijednost			
Leukociti	0,873	0,868	–	$\rho = 0,018$ $p = 0,868$
CRP	0,195	0,748	–	$\rho = 0,145$ $p = 0,235$
S-amilaza	0,055	0,022	0,04 < 62 prema > 71 godina	$\rho = 0,007$ $p = 0,932$
Lipaza	0,29	0,438	–	$\rho = - 0,034$ $p = 0,738$
Glukoza	0,295	0,027	statistički neznačajan	$\rho = 0,051$ $p = 0,683$

BMI: indeks tjelesne mase; CRP: C–reaktivni protein; S-amilaza: serumska amilaza

Leukociti pri prijemu pokazali su se kao parametar s potencijalnom prognostičkom vrijednošću jer su veće početne vrijednosti bile statistički značajno povezane s težim kliničkim oblikom bolesti prema ordinalnom skoru APACHE II (Mann–Whitney $U = 341,5$, $p = 0,0006$), a korelacijska analiza dodatno je potvrdila umjerenu povezanost s ukupnim rezultatom ovog skora. Korelacijska analiza dodatno je potvrdila umjerenu pozitivnu povezanost s ukupnim rezultatom skora APACHE II analiziranim kao ordinalna varijabla (Spearmanov koeficijent $\rho = 0,349$; $p = 0,003$) (Tablica 25). Premda se vrijednosti leukocita nisu razlikovale prema spolu, dobi, BMI-u ni etiologiji, tijekom hospitalizacije zabilježen im je statistički značajan pad (Wilcoxon test, $p < 0,0001$) što potvrđuje njihovu korisnost u praćenju odgovora na terapiju.

Tablica 25. Korelacija odabranih laboratorijskih parametara sa skorovima mCTSI, APACHE II i BISAP, trajanjem simptoma i duljinom hospitalizacije

Parametar	mCTSI (ρ, p)	APACHE II (ρ, p)	BISAP (ρ, p)	Trajanje simptoma (ρ, p)	Duljina hospitalizacije (ρ, p)
Leukociti	$\rho = 0,0689$ $p = 0,5711$	$\rho = 0,3494$ $p = 0,0028$	$\rho = 0,1194$ $p = 0,3212$	$\rho = -0,0038$ $p = 0,9757$	$\rho = 0,0570$ $p = 0,6344$
CRP	$\rho = -0,0963$ $p = 0,4277$	$\rho = 0,1013$ $p = 0,4008$	$\rho = 0,1278$ $p = 0,2881$	$\rho = 0,2561$ $p = 0,0351$	$\rho = 0,1433$ $p = 0,2297$
S-amilaza	$\rho = 0,1195$ $p = 0,3280$	$\rho = 0,0560$ $p = 0,6453$	$\rho = 0,2202$ $p = 0,0670$	$\rho = 0,0603$ $p = 0,6276$	$\rho = 0,1854$ $p = 0,1217$
Lipaza	$\rho = 0,0083$ $p = 0,9499$	$\rho = 0,0113$ $p = 0,9308$	$\rho = 0,1003$ $p = 0,4419$	$\rho = -0,0984$ $p = 0,4583$	$\rho = 0,0610$ $p = 0,6376$
Glukoza	$\rho = 0,3481$ $p = 0,0031$	$\rho = 0,4481$ $p = 0,0001$	$\rho = 0,4557$ $p = 0,0001$	$\rho = 0,0673$ $p = 0,5858$	$\rho = 0,3283$ $p = 0,0049$

APACHE II: *the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; BISAP: *the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*; CRP: C–reaktivni protein; mCTSI: modificirani CT indeks težine; S-amilaza: serumska amilaza

C–reaktivni protein nije pokazao značajnu povezanost s težinom bolesti prema skorovima mCTSI, APACHE II ni BISAP (svi $p > 0,05$), no veći CRP bio je povezan s duljim trajanjem simptoma prije prijama (Spearman $\rho = 0,256$; $p = 0,035$) što je u skladu s njegovim poznatim kašnjenjem porasta. Tijekom liječenja, vrijednosti CRP-a značajno su se smanjile (Wilcoxon test, $p < 0,0001$) čime se potvrđuje njegova vrijednost u praćenju tijeka upalnog odgovora iako mu početna prognostička vrijednost ostaje ograničena. Ujedno, nije zabilježena značajna korelacija između inicijalnih vrijednosti CRP-a i duljine hospitalizacije ($\rho = 0,143$; $p = 0,23$), što dodatno podupire ograničenu vrijednost CRP-a kao ranog pokazatelja težine bolesti unatoč njegovoj korisnosti u praćenju upalnih parametara tijekom hospitalizacije.

Serumska amilaza je zadržala svoju dijagnostičku ulogu, posebno u razlikovanju bilijarne od alkoholne etiologije (*post hoc* test, $p = 0,005$; ANOVA, $p = 0,004$) (Tablica 26). Također je bila veća kod starijih bolesnika (*t*-test, $p = 0,046$). Uočen je i trend većih vrijednosti kod žena (*t*-test, $p = 0,055$), ali bez statističke značajnosti (Tablica 24). Nije utvrđena povezanost s težinom bolesti ni trajanjem hospitalizacije (svi $p > 0,05$) što ukazuje na njenu ograničenu prognostičku vrijednost.

Tablica 26. Etiologija akutnog pankreatitisa i odabrani laboratorijski parametri

Parametar	Bilijarna etiologija p-vrijednost	Alkoholna etiologija/ostalo p-vrijednost
Leukociti	0,946	0,745
CRP	0,808	0,351
S-amilaza	0,004	statistički neznačajan
Lipaza	0,268	0,67
Glukoza	0,376	0,497

CRP: C–reaktivni protein; S-amilaza: serumska amilaza

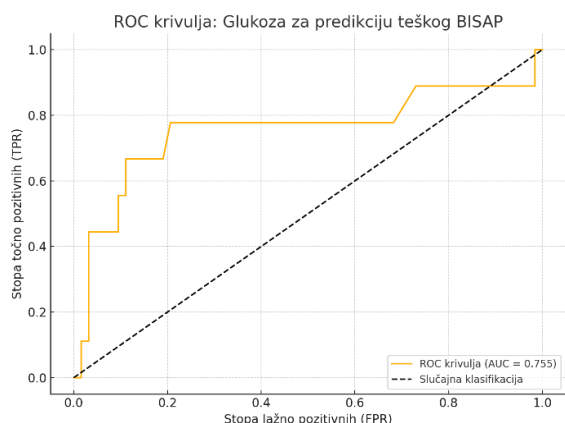
Kod bolesnika s AP-om, vrijednosti serumske amilaze bile su dostupne za 72 bolesnika, dok je lipaza određena kod 62 bolesnika, tj. obje vrijednosti bile su paralelno dostupne kod 62 bolesnika. To upućuje na znatno preklapanje u njihovom određivanju u kliničkoj praksi.

Lipaza, unatoč specifičnosti za pankreatičnu leziju, nije pokazala značajne razlike ni u odnosu na spol, ni na dob, ni BMI, ni etiologiju, ni tip upale kao ni u odnosu na prisutnost nekroze (svi $p > 0,05$). Također, nije utvrđena povezanost s težinom bolesti ni duljinom hospitalizacije, no njezina stabilnost i dulje zadržavanje povećanih vrijednosti u serumu ostaju korisni za potvrdu dijagnoze.

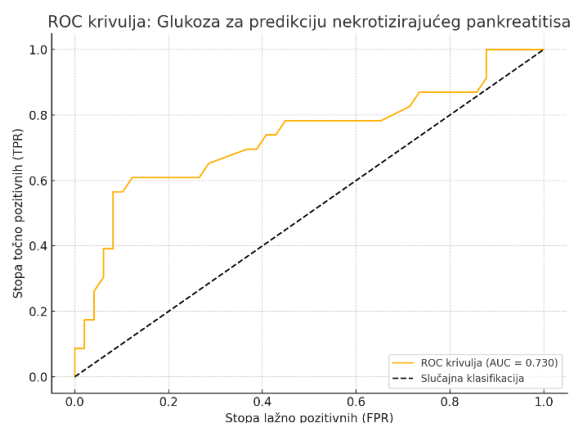
Glukoza se pokazala najpouzdanijim pojedinačnim biokemijskim markerom. Povećane vrijednosti pri prijemu bile su značajno povezane s težim kliničkim tijekom bolesti prema bodovnim sustavima mCTSI (Spearman $\rho = 0,3481$; $p = 0,0031$), APACHE II ($\rho = 0,4481$; $p = 0,0001$) i BISAP ($\rho = 0,4557$; $p = 0,0001$). Također, zabilježena je statistički značajna povezanost većih vrijednosti glukoze s duljinom hospitalizacije ($\rho = 0,3283$; $p = 0,0049$) što dodatno podupire njezinu prognostičku vrijednost u procjeni složenosti i tijeka AP-a. ROC analiza za predikciju težeg oblika bolesti (BISAP ≥ 3) na temelju glukoze potvrdila je njenu umjerenu prognostičku snagu (AUC = 0,755) što glukozu čini korisnim pokazateljem za inicijalnu procjenu težine i trijažu [Slika 6(a)].

Dodatno, analizom razlike vrijednosti glukoze između intersticijskog edematoznog i nekrotizirajućeg pankreatitisa utvrđena je statistički značajna razlika (Mann–Whitney $U = 340$; $p = 0,0017$), pri čemu su bolesnici s nekrotizirajućim tipom imali veće vrijednosti glikemije. U tom kontekstu ROC analiza

pokazala je $AUC = 0,73$ [Slika 6(b)], uz optimalni prag od 10,5 mmol/l (određen Youdenovim indeksom). Pri toj vrijednosti glukoze postiže se osjetljivost od 60,9 % i specifičnost od 87,8 %, negativna prediktivna vrijednost iznosi 82,7 %, a pozitivna prediktivna vrijednost 70,3 %. Pri koncentraciji u plazmi < 7 mmol/l glukoza pravilno klasificira 92 % intersticijskih edematoznih pankreatitisa. Ovi rezultati dodatno potvrđuju vrijednost glukoze u ranoj diferencijaciji klinički značajnih oblika bolesti.



(a)



(b)

Slika 6. ROC analiza glukoze kao prediktora težine akutnog pankreatitisa.

(a) Za $BISAP \geq 3$.

(b) Prema morfološkom tipu upale.

BISAP: the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis

U pogledu demografskih obilježja većina ispitivanih parametara nije pokazala značajne razlike prema spolu, dobi ili BMI-u (svi $p > 0,05$) (Tablice 27, 28 i 29). Izuzetak je serumska amilaza čije su vrijednosti bile veće kod starijih bolesnika ($p = 0,046$). Time se dodatno naglašava da razina laboratorijskih parametara primarno odražava kliničku težinu bolesti, a ne pojedinačna obilježja bolesnika.

Tablica 27. Vrijednosti laboratorijskih parametara prema spolu u skupini s akutnim pankreatitisom

Spol	Muškarci		Žene		p-vrijednost
	(N)	Srednja vrijednost ± SD	(N)	Srednja vrijednost ± SD	
Leukociti ($\times 10^9/l$)	37	13,5 ± 4	35	13,6 ± 4,6	0,873
CRP (mg/l)	37	51,9 ± 72,3	35	26,5 ± 40,4	0,195
S-amilaza (U/l)	37	1262 ± 1545	35	1671 ± 1317	0,056
Lipaza (U/l)	33	3580 ± 4312	29	4044 ± 3225	0,29
Glukoza (mmol/l)	37	10,1 ± 8,8	35	9,4 ± 3,3	0,295

CRP: C–reaktivni protein; S-amilaza: serumska amilaza

Tablica 28. Vrijednosti laboratorijskih parametara prema dobnim tercilima u skupini s akutnim pankreatitisom

Dobni terčili (godine)	< 62 (1)	62–71 (2)	> 71 (3)	p-vrijednost (Bonferroni)
Leukociti ($\times 10^9/l$)	13,4 ± 4,4	13,7 ± 3,8	13,6 ± 4,6	0,868
CRP (mg/l)	47,8 ± 79,2	31,6 ± 49,3	37,7 ± 48	0,748
S-amilaza (U/l)	1050 ± 1465	1864 ± 1722	1540 ± 1187	(1 prema 2) = 0,074 (1 prema 3) = 0,046 (2 prema 3) = 1
Lipaza (U/l)	3314 ± 3531	4855 ± 5041	3555 ± 3063	0,439
Glukoza (mmol/l)	10,1 ± 10,9	9 ± 2	9,9 ± 3,7	(1 prema 2) = 0,058 (1 prema 3) = 0,064 (2 prema 3) = 1

CRP: C–reaktivni protein; S-amilaza: serumska amilaza

Tablica 29. Vrijednosti laboratorijskih parametara prema indeksu tjelesne mase u skupini s akutnim pankreatitisom

	Normalna tjelesna masa	Prekomjerna tjelesna masa	Pretilost	Morbidna pretilost	
BMI (kg/m²) (raspon)	18,5 – 24,9	25 – 29,9	30 – 39,9	≥ 40	p-vrijednost
Leukociti (x 10⁹/l)	13,1 ± 5,4	13,9 ± 4,1	13,3 ± 3,7	18,9 ± 1,9	0,133
CRP (mg/l)	36,9 ± 56,8	34,2 ± 44	40,5 ± 74,2	73,6 ± 66,5	0,347
S-amilaza (U/l)	1421 ± 1277	1624 ± 1826	1383 ± 1220	949 ± 696	0,966
Lipaza (U/l)	3877 ± 2909	3672 ± 4840	4064 ± 3677	4647 ± 2051	0,547
Glukoza (mmol/l)	9,2 ± 3,7	8,7 ± 2,8	11,5 ± 11,1	9,7 ± 5	0,981

BMI: indeks tjelesne mase; CRP: C–reaktivni protein; S-amilaza: serumska amilaza

5. RASPRAVA

5.1. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija u evaluaciji akutnog pankreatitisa: Analiza perfuzije i razlikovanje normalnog od upalom zahvaćenog pankreatičnog tkiva

Dvoenergijski CT predstavlja značajan tehnološki napredak u radiološkoj dijagnostici jer omogućava bolju karakterizaciju tkiva analizom njihova različitog ponašanja pri ekspoziciji X-zrakama različitih energija. Ovo istraživanje pokazalo je da DECT pruža dodatne vrijedne informacije u evaluaciji AP-a, osobito pomoću kvantifikacije apsorpcije joda i FF-a u pankreatičnom tkivu. Spomenuti parametri omogućuju precizniju diferencijaciju intersticijskog edematoznog od nekrotizirajućeg tipa bolesti te bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama uključenih u razvoj i progresiju AP-a.

5.1.1. Indikacije za CT dijagnostiku i raspodjela morfoloških tipova bolesti

Inicijalni CECT u pravilu nije neophodan za postavljanje dijagnoze AP-a [113]. Trenutačne smjernice preporučuju njegovo izvođenje kod bolesnika s klinički teškim oblikom AP-a te u slučajevima sumnje na razvoj komplikacija. Prema međunarodnim smjernicama IAP/APA (engl. *the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association*) i smjernicama ACG (engl. *the American College of Gastroenterology*) indikacije za inicijalnu CT dijagnostiku uključuju: (1) dijagnostičku nesigurnost, (2) potvrdu kliničke pretpostavke teškog pankreatitisa i (3) kliničko pogoršanje ili neodgovarajući odgovor na konzervativno liječenje [77,105]. Optimalno vrijeme za CT procjenu iznosi najmanje 72–96 sati nakon početka simptoma jer ranija skeniranja prije isteka tog vremenskog intervala mogu podcijeniti stvarni stupanj oštećenja parenhima i ne daju pouzdanu procjenu komplikacija u ranoj fazi bolesti [67].

U ovom istraživanju uočen je značajno veći udio bolesnika s nekrotizirajućim tipom AP-a (32 %) u usporedbi s očekivanih 5–10 % kako se to najčešće navodi u literaturi [63]. Spomenuto nepodudaranje može biti posljedica selekcijske pristranosti jer svi bolesnici s dijagnosticiranim AP-om nisu bili upućeni na DECT pretragu već samo oni kojima je CT pregled indiciran zbog težeg kliničkog tijeka ili sumnje na razvoj komplikacija. Bolesnici s blagim kliničkim tijekom, kod kojih je bolest dijagnosticirana na temelju utvrđenih kliničkih i laboratorijskih parametara, u pravilu ne zahtijevaju radiološku slojevnu slikovnu dijagnostiku. Također, neki bolesnici zbog svog općeg stanja imaju kontraindikacije za CT pregled (primjerice, hemodinamsku nestabilnost, bubrežno zatajivanje ili trudnoću). Slične rezultate prijavili su još neki autori koji su analizirali bolesnike s AP-om podvrgnute CT dijagnostici i našli udio nekrotizirajućeg tipa bolesti također veći od očekivanog [169].

Uz to treba napomenuti da KBC Rijeka predstavlja tercijarni centar za liječenje pankreatitisa. To rezultira koncentracijom težih slučajeva u koje spadaju i oni s nekrozom. Ova je činjenica najvjerojatnije dodatno doprinijela većem udjelu nekrotizirajućeg AP-a u analiziranoj populaciji. Slične obrasce

distribucije težih oblika AP-a prijavili su i drugi autori u studijama provedenim u tercijarnim centrima [81,121].

5.1.2. Optimalna faza DECT skeniranja

Za DECT skeniranje odabrana je pankreatična faza, tj. 40 sekundi nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva jer je tada imbibicija pankreatičnog parenhima najizraženija [106]. Pankreatična faza pruža najbolji CNR između hipodenznih lezija, pankreatičnog parenhima i peripankreatičnih krvnih žila [62,106]. Iako neki autori preporučuju izvođenje snimanja u portalno-venskoj fazi, drugi se zalažu za snimanje upravo u pankreatičnoj fazi [27,107]. U DECT studiji Hu i suradnika osjetljivost i specifičnost apsorpcije joda bile su bolje u arterijskoj fazi nego u portalno-venskoj [170].

Rezultati istraživanja Martina i suradnika s DECT snimanjem u pankreatičnoj fazi, kao i rezultati koje su objavili Mahmoudi i suradnici u portalno-venskoj fazi, pokazali su slične nalaze u pogledu vrijednosti atenuacije, apsorpcije joda i FF-a, što sugerira da obje faze mogu pružiti vrijedne dijagnostičke informacije [120,121]. Ipak, prednost je pankreatične faze bolja vizualizacija granice između normalnog i patološki promijenjenog parenhima gušterače, što je osobito važno u ranoj dijagnostici nekroze [106].

5.1.3. Vrijednosti atenuacije i apsorpcija joda

Vrijednosti atenuacije na CECT presjecima izmjerene u HU odražavaju gustoću tkiva i imbibiciju jednim kontrastnim sredstvom [15]. U ovom istraživanju vrijednosti atenuacije (miješani HU) nisu bile dovoljno osjetljive za detekciju intersticijskog edematoznog AP-a te se nisu značajno razlikovale u odnosu na kontrolnu skupinu. Ovakav se nalaz podudara s rezultatima Martina i suradnika, koji također nisu utvrdili značajne razlike u vrijednostima atenuacije između normalnog i upalom zahvaćenog pankreatičnog parenhima [120].

Međutim, DECT omogućuje korak dalje od jednostavnih mjerenja atenuacije. Kvantifikacija apsorpcije joda predstavlja značajnu prednost DECT-a nad konvencionalnim CECT-om jer omogućuje precizniji uvid u perfuziju pankreatičnog tkiva [121]. U ovom istraživanju apsorpcija joda značajno se razlikovala u podskupini bolesnika s intersticijskim edematoznim AP-om u odnosu na ispitanike kontrolne skupine. Ovakav nalaz ima snažnu patofiziološku osnovu. Vaskularna teorija razvoja i progresije AP-a uključuje poremećaj mikrocirkulacije gušterače, izmijenjenu perfuziju tkiva te aktivaciju upalnih procesa, što sve zajedno sudjeluje u složenoj patogenezi bolesti [171].

Povećan protok krvi i homogena kapilarna perfuzija odgovorni su za razvoj hiperemije kod intersticijskog edematoznog AP-a, dok je kod nekrotizirajućeg AP-a zabilježeno progresivno smanjenje kapilarne perfuzije [172,173]. Uz to su Kinnala i suradnici pokazali da se kod blagih oblika AP-a povećava oksigenacija pankreasa, dok teže oblike karakterizira značajno narušena perfuzija tkiva [94].

Rezultati ovoga rada potvrđuju izostanak hiperemije u podskupini bolesnika s nekrotizirajućim AP-om, što je bilo izraženo čak i u segmentima parenhima bez vidljive nekroze. To predstavlja značajnu razliku u odnosu na podskupinu s intersticijskim edematoznim AP-om kod kojeg je uočena povećana perfuzija, osobito u glavi. Štoviše, u ovom je istraživanju u glavi gušterače bila izražena značajna hipoperfuzija kod bolesnika s nekrotizirajućim AP-om u odnosu na ispitanike kontrolne skupine. Ovaj je nalaz posebno zanimljiv jer sugerira da hipoperfuzija, koja može prethoditi razvoju nekroze, potencijalno omogućuje raniju dijagnostiku, a to bi moglo imati važne implikacije za izmijenjen raniji terapijski pristup. Kvantitativna analiza apsorpcije joda pruža stabilniji i pouzdaniji uvid u perfuzijsko stanje tkiva, neovisno o njegovom sastavu, a to ovu metodu čini osobito vrijednom u ranoj detekciji patoloških promjena.

5.1.4. Pragovi apsorpcije joda u razlikovanju morfoloških tipova akutnog pankreatitisa

Analiza karakteristika radne krivulje (ROC) u ovom istraživanju pokazala je da kvantitativne vrijednosti apsorpcije joda mogu poslužiti kao pouzdan radiološki biomarker u razlikovanju intersticijskog edematoznog od nekrotizirajućeg tipa AP-a. Predloženi pragovi apsorpcije joda iznosili su $\leq 2,2$ mg/ml za segment glave, $\leq 2,3$ mg/ml za segment trupa te $\leq 2,4$ mg/ml za segment repa gušterače. Navedeni pragovi pokazali su visoku dijagnostičku točnost. Površina ispod krivulje (AUC) bila je između 0,88 i 0,893. Prethodne studije pokazale su nešto niže vrijednosti apsorpcije joda za razlikovanje bolesnika s AP-om od onih s normalnim pankreatičnim parenhimom. Prag je bio $\leq 2,1$ mg/ml [120]. Kod bolesnika s teškim oblikom AP-a apsorpcija joda bila je manja od $\leq 1,63$ mg/ml [121]. Razlike u utvrđenim pragovima mogle bi se dijelom objasniti različitim metodologijama istraživanja uključujući i različite definicije težine bolesti. Naime, procjena težine AP-a uključuje evaluaciju ekstrapankreatičnih komplikacija kao i procjenu upalnih promjena i prisutnosti nekroze u pankreatičnom tkivu. Dodatno, razlike u pragovima apsorpcije joda mogu biti posljedica različitih protokola skeniranja uključujući različite faze snimanja i različite koncentracije primijenjenog kontrastnog sredstva. Goshima i suradnici pokazali su da imbibicija pankreasa doseže vrhunac oko 40 sekundi nakon apliciranja kontrastnog sredstva što odgovara protokolu korištenom u ovom istraživanju [106].

Predloženi pragovi apsorpcije joda iz ovog istraživanja mogu poslužiti kao praktične smjernice u radiološkoj praksi jer omogućuju precizniju diferencijaciju morfoloških tipova AP-a. Ovo je posebno važno u slučajevima kada vizualna procjena nekroze može biti otežana zbog artefakata ili suboptimalne tehnike snimanja.

5.1.5. Udio masti u pankreatičnom tkivu i njegova povezanost s akutnim pankreatitisom

Dvoenergijski CT dokazana je slikovna tehnika za kvantifikaciju FF-a u gušterači [40]. Nakupljanje masti unutar pankreatičnog tkiva povezano je s disfunkcijom gušterače i može biti posljedica različitih

fizioloških i patoloških procesa uključujući starenje, DM2, pretilost te bolesti poput cistične fibroze i Shwachman-Diamondova sindroma [48].

Rezultati ovoga rada pokazali su značajno veći udio masti u pankreatičnom tkivu u glavi i trupu gušterače kod bolesnika s AP-om. U repu ta je razlika bila značajna samo kod bolesnika s nekrotizirajućim tipom bolesti. Ovaj je nalaz zanimljiv jer sugerira da povećana infiltracija masti može imati ulogu u patogenezi AP-a, posebno njegova nekrotizirajućeg tipa. Prethodne DECT studije AP-a nisu pronašle značajne razlike FF vrijednosti između bolesnika s AP-om i bolesnika kontrolne skupine te između bolesnika s pankreatitisom različite težine [120,121]. Međutim, u ovom je istraživanju sadržaj masti mjeren zasebno u glavi, trupu i repu gušterače, a to može objasniti uočene razlike. Raspodjela masti u parenhimu gušterače nije homogena, a prijašnja istraživanja pokazala su da FF vrijednosti variraju među različitim segmentima [40]. Povećani udio masti u području repa gušterače kod bolesnika s nekrotizirajućim AP-om posebno je zanimljiv nalaz. Ranija istraživanja pokazala su da je povećan FF u području repa gušterače povezan s povećanim rizikom za razvoj DM2 [174,175]. S obzirom na poznatu vezu između endokrine i egzokrine funkcije gušterače moguće je da povećana masna infiltracija doprinosi većoj osjetljivosti gušterače na upalne procese i nekrozu.

Ovo je istraživanje također potvrdilo ograničenu vrijednost mjerenja miješanih HU u razlikovanju intersticijskog edematoznog pankreatitisa od normalnog pankreatičnog tkiva. Vjerojatno je to posljedica utjecaja većeg FF-a na ukupne vrijednosti atenuacije. S druge strane, apsorpcija joda pokazala se neovisna o FF-u u pankreatičnom tkivu što dodatno naglašava dijagnostičku prednost DECT-a u odnosu na konvencionalni CECT.

5.1.6. Korelacija vrijednosti bodovnih sustava APACHE II i mCTSI s parametrima DECT-a

U ovom istraživanju nešto više od polovice bolesnika s AP-om upućenih na DECT pretragu imalo je klinički težak oblik bolesti što upućuje na potrebu za intenzivnijim nadzorom u skladu s vrijednostima skora APACHE II ≥ 8 . Skor APACHE II temelji se na kliničkim i laboratorijskim nalazima pri čemu vrijednosti od osam ili veće upućuju na težak oblik AP-a [131]. Modificirani CTSI usmjeren je na analizu obilježja upale na CT-u, prisutnosti nekroze i ekstrapankreatičnih komplikacija [144].

Ovo istraživanje pokazalo je negativnu korelaciju između skora mCTSI i apsorpcije joda ne samo u podskupini s nekrotizirajućim AP-om (u trupu i repu), nego i u podskupini s intersticijskim edematoznim AP-om (u glavi i trupu). Ovi nalazi upućuju na povezanost morfoloških CT obilježja bolesti s perfuzijom pankreatičnog tkiva što potvrđuje vaskularnu teoriju patogeneze AP-a. Progresija bolesti od blagog do teškog oblika često je povezana s pogoršanjem mikrocirkulacije [176], što se odražava i u nižim vrijednostima apsorpcije joda.

Skor APACHE II pokazao je značajnu korelaciju sa skorom mCTSI samo u podskupini s nekrotizirajućim AP-om. To podupire prethodna opažanja da je mCTSI pouzdaniji u predviđanju klinički teškog tijeka bolesti u odnosu na APACHE II. Ova se diskrepancija može objasniti činjenicom

da skor APACHE II obuhvaća širi spektar fizioloških abnormalnosti, a mCTSI je specifično usmjeren na morfološke promjene gušterače i okolnih struktura [113,137].

5.1.7. Usporedna analiza slikovnih metoda i dijagnostičke prednosti dvoenergijskog CT-a u odnosu na jednoenergijski CT u akutnom pankreatitisu

Konvencionalni CECT i MR standardno se koriste za procjenu nekroze pankreatičnog tkiva. Premda MR omogućuje detaljniju analizu žučnih i pankreatičnih kanala te bolju karakterizaciju kolekcija i detekciju intraparenhimskih krvarenja, CECT ostaje preferirana metoda kod bolesnika s AP-om zbog njegove široke dostupnosti, brzine izvođenja pretrage i manje ovisnosti o suradljivosti bolesnika [65,126,177]. Konvencionalni CECT, međutim, ima svoja ograničenja u evaluaciji AP-a. Odsutnost imbibicije u pankreatičnom tkivu na CECT-u, koje se tradicionalno smatra znakom nekroze, može povremeno precijeniti opseg nekroze. Yassa i suradnici pokazali su da neimbibirana, ali vijabilna tkiva pod rizikom mogu biti prisutna uz nekrotično tkivo što može dovesti do netočne procjene opsega nekroze [178]. S druge strane, DECT pruža dodatnu prednost nad konvencionalnim CECT-om omogućujući točniju procjenu vijabilnosti pankreatičnog tkiva [12,29]. Kvantifikacijom apsorpcije joda DECT omogućuje precizniju diferencijaciju nekrotičnog od vijabilnog tkiva što može imati značajne implikacije za donošenje kliničkih odluka posebno u kontekstu planiranja kirurških intervencija. Agostini i suradnici istaknuli su da jodne mape mogu biti korisne u diferencijaciji hiperatenuirajućeg debrisa ili hemoragije od rezidualnog parenhima u AP-u [179]. Ovo istraživanje podupire tu tvrdnju pokazujući da DECT parametri, posebno apsorpcija joda, mogu pružiti vrijedne dodatne informacije koje nisu dostupne konvencionalnim CECT-om.

Uporaba DECT-a unaprijedila je dijagnostičku točnost i pridonosi dodatnoj sigurnosti u određivanju morfološkog tipa AP-a. Kvantifikacijom apsorpcije joda i FF-a DECT daje objektivne parametre za diferencijaciju intersticijskog edematoznog od nekrotizirajućeg tipa bolesti što može biti izazovno u vizualnoj procjeni, posebno u ranoj fazi bolesti [120,180].

Prednost DECT-a je i mogućnost kreiranja VNC slika iz jednoga kontrastnog skeniranja eliminirajući potrebu za dodatnim nativnim skeniranjem i time smanjujući dozu zračenja [16]. U ovom istraživanju vrijednosti VNC HU bile su značajno niže u području glave i trupa gušterače kod bolesnika s AP-om u usporedbi s kontrolnom skupinom što sugerira da analiza VNC slika može pružiti dodatne dijagnostičke informacije.

Dvoenergijski CT pruža mogućnost analiziranja perfuzije pankreatičnog tkiva što je od posebne važnosti u evaluaciji AP-a s obzirom na ključnu ulogu poremećaja mikrocirkulacije u patogenezi bolesti. Kvantifikacijom apsorpcije joda DECT omogućuje neinvazivnu procjenu perfuzije koja korelira s težinom bolesti i rizikom razvoja komplikacija [120,121].

5.2. Analiza demografskih, etioloških i kliničkih (komorbiditet, fiziološki parametri) obilježja bolesnika i laboratorijskih parametara u akutnom pankreatitisu

Akutni pankreatitis predstavlja značajan javnozdravstveni izazov s rastućom incidencijom i značajnim morbiditetom, unatoč napretku u dijagnostičkim i terapijskim pristupima. Ovo istraživanje donosi sveobuhvatnu analizu demografskih i kliničkih obilježja te vrijednosti odabranih laboratorijskih pretraga bolesnika s AP-om u riječkom kliničkom okruženju što pridonosi boljem razumijevanju regionalnih specifičnosti ove bolesti.

5.2.1. Demografska obilježja i njihov utjecaj na tijek bolesti

Demografska analiza ispitivane skupine pokazala je blagu predominaciju muškog spola (51,4 %) među bolesnicima s AP-om što je usporedivo s epidemiološkim podacima iz drugih regionalnih studija. Štimac i suradnici, analizirajući podatke za Primorsko-goransku županiju, utvrdili su sličnu distribuciju, tj. u skupini s AP-om bilo je 53 % muškaraca i 47 % žena [81].

Prosječna dob bolesnika (65 ± 16 godina) također korespondira s regionalnim trendom starenja oboljelih od AP-a iako je nešto veća od prethodno zabilježenih vrijednosti (60 ± 16 godina) u spomenutom radu Štimca i suradnika. To vjerojatno odražava demografski pomak prema starijoj populaciji u posljednjem desetljeću odnosno globalni trend starenja populacije. Spolna distribucija u ovom radu (51,4 % muškaraca) bliža je novijim regionalnim podacima (53 % muškaraca) u odnosu na starija istraživanja iz 2 000-tih [81].

Stratifikacijom prema dobnim tercilima utvrđena je statistički značajna razlika u distribuciji ($\chi^2 = 7,65$; $p = 0,0218$) pri čemu su bolesnici s AP-om bili izrazitije zastupljeni u najstarijem tercilu (> 71 godina). Ovaj nalaz sugerira da je starija dob predispozicijski čimbenik za razvoj AP-a. Nalaz je u skladu s rezultatima meta-analize Márte i suradnika koji su utvrdili kontinuiran linearni porast incidencije teškog AP-a u dobi između 20-e i 70-e godine života (0,193 % godišnje) [181]. Također, ista studija utvrdila je da je stopa smrtnosti od AP-a deveterostruko veća kod bolesnika starijih od 59 godina u usporedbi s mlađima. Međutim, rezultati ovoga rada djelomično odstupaju od navedenih trendova. Naime, smrtni ishod zabilježen je samo u podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom (13 %) u kojoj su dominirali mlađi muški bolesnici. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za zamijećene razlike u dobnj distribuciji mortaliteta između rezultata ovog istraživanja i literature. Moguće objašnjenje uključuje činjenicu da je KBC Rijeka tercijarni centar u kojemu se liječe bolesnici s težim oblikom AP-a. S druge strane, dio starijih bolesnika nije upućen na CT pregled zbog bubrežnog zatajivanja i tako su potencijalno isključeni iz istraživanja što povećava udio mlađih u ispitivanoj skupini. Osim toga kod mlađih muškaraca prevladavala je alkoholna etiologija. Ona se povezuje s agresivnijim tijekom nekrotizirajućeg pankreatitisa [182]. To je moguće objašnjenje veće smrtnosti unatoč mlađoj dobi. Mlađi bolesnici češće umiru od MOF-a u ranoj fazi AP-a. Za razliku od njih, stariji češće umiru od septičkih komplikacija

kasnije u tijeku bolesti. Stoga kratko praćenje može podcijeniti mortalitet kod starijih bolesnika [183]. Također, i razlike u definiciji težine bolesti prema radiološkim i kliničkim bodovnih sustavima mogu pridonijeti dobivenim razlikama u rezultatima.

U skupini bolesnika s AP-om BMI bio je veći u odnosu na nacionalne prosjeke i prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije odgovarao je kategoriji prekomjerne tjelesne mase. Kod muškaraca je iznosio 29,6 kg/m², a nacionalni je prosjek 26,8 kg/m². Kod žena je bio 28 kg/m², dok je nacionalni prosjek 26,1 kg/m² [184]. Muškarci su pokazali statistički značajnu razliku u BMI-u u odnosu na kontrolu skupinu ($p = 0,008$). Među ženama nije zabilježena značajna razlika ($p = 0,304$). Prekomjerna tjelesna masa i pretilost poznati su rizični čimbenici za razvoj AP-a, ali i za njegov teži klinički tijek i lošiji ishod [185]. Fišter i suradnici utvrdili su da Hrvatska ima prevalenciju prekomjerne tjelesne mase od 38,11 % i pretilosti od 20,34 % [186]. To je usporedivo s nalazima ovog rada i dodatno potvrđuje važnost nutritivnog statusa kao modulatora rizika za nastanak AP-a [187,188].

Rezultati ovog rada pokazuju da je veći BMI predisponirajući čimbenik za razvoj AP-a kod muškaraca i to za oba morfološka tipa bolesti, intersticijski edematozni i nekrotizirajući. Ovaj je nalaz u skladu s rezultatima Mao i suradnika, koji su analizirali trideset potencijalno promjenjivih čimbenika rizika za pojavu AP-a te su identificirali BMI kao jedan od značajnih rizičnih čimbenika [189]. Pretilost utječe na težinu pankreatitisa putem nekoliko mehanizama uključujući povećanu infiltraciju masnim tkivom, pojačan sustavni upalni odgovor i veću vjerojatnost razvoja MOF-a [190].

Međutim, detaljnija analiza unutar istraživane skupine bolesnika s AP-om ovoga rada nije pokazala statistički značajne razlike u vrijednostima BMI-a između intersticijskog edematoznog i nekrotizirajućeg tipa bolesti. Iako je BMI prepoznat kao čimbenik rizika za teže oblike AP-a [185], naši rezultati pokazuju da on sam po sebi nije dostatan za pouzdano predviđanje težine bolesti. Ovo sugerira da su u progresiji bolesti prema nekrotizirajućem tipu presudni drugi čimbenici poput genetske predispozicije, prisutnosti komorbiditeta te specifičnih upalnih medijatora. U tom kontekstu podatci iz DECT analize dodatno naglašavaju važnost mikrocirkulacijskih poremećaja i perfuzijskih parametara (kao što je apsorpcija joda) koji preciznije odražavaju patofiziološke mehanizme uključene u nastanak teških oblika AP-a.

5.2.2. Morfološki tipovi akutnog pankreatitisa i njihova klinička značajnost

U skupini bolesnika s AP-om intersticijski edematozni tip bio je zastupljeniji (68 %) u odnosu na nekrotizirajući (32 %). Iako literaturni podatci sugeriraju da se nekroza razvija u svega 5–10 % slučajeva AP-a [63], veći udio nekrotizirajućeg tipa u ovom radu vjerojatno je posljedica selekcijske pristranosti jer nisu svi bolesnici s AP-om upućeni na DECT pregled. U onih s blagim kliničkim oblikom ili s kontraindikacijama za CT nije učinjen DECT pregled. Uz to, s obzirom da se radi o bolesnicima liječenim u tercijarnom centru, veća je vjerojatnost koncentracije onih s teškim oblikom bolesti.

Zanimljiv je nalaz da razlika u dobi između bolesnika s intersticijskim edematoznim i nekrotizirajućim AP-om nije dosegla razinu statističke značajnosti ($p = 0,059$). Ovo sugerira da starija dob nije nužno prediktor težine morfološkog tipa bolesti što je donekle u suprotnosti s tradicionalnim shvaćanjem starije dobi kao rizičnog čimbenika za teži oblik bolesti. Moguće objašnjenje leži u činjenici da je u ovoj ispitivanoj skupini bilijarna etiologija dominirala kod starijih pacijenata, a ona je povezana s manjom vjerojatnosti razvoja nekrotizirajućeg tipa u usporedbi s alkoholnom etiologijom koja je prevladavala kod mlađih muškaraca [182].

Duljina hospitalizacije pokazala je značajnu razliku između morfoloških tipova: 10 ± 6 dana za intersticijski edematozni tip i 20 ± 12 dana za nekrotizirajući. Ova razlika odražava kompleksnost liječenja i razvoj komplikacija kod nekrotizirajućeg pankreatitisa i u skladu je s literaturnim podacima koji govore o produljenom boravku i većoj potrošnji resursa kod težih oblika AP-a [191]. Smrtnost je zabilježena samo u podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom (3 bolesnika) što dodatno potvrđuje kliničku relevantnost ove morfološke distinkcije.

5.2.3. Etiološki čimbenici i njihova povezanost s demografskim obilježjima

Analiza etioloških čimbenika AP-a u ispitivanoj skupini pokazala je dominaciju bilijarne etiologije (62,5 %) što je u skladu s mediteranskim epidemiološkim profilom. Udio bilijarne etiologije gotovo je identičan podacima Štimca i suradnika iz 2013. godine (60 %), ali je niži od 80 % zabilježenih u Zaboku [192]. Alkoholna etiologija (15,3 %) poklapa se s nacionalnim trendovima, s izrazitom spolnom segregacijom (isključivo muškarci) karakterističnom za mediteranske regije [193]. Ova distribucija odražava geografske specifičnosti u etiopatogenezi AP-a gdje alkoholni uzročnici dominiraju u muškoj populaciji mlađe životne dobi, a bilijarni uzroci kod žena starije životne dobi.

Posebno je značajna utvrđena povezanost spola i etiologije ($\chi^2(2) = 12,75$; $p = 0,0017$). Bilijarna etiologija bila je značajno češća kod žena (77,1 %) u odnosu na muškarce (48,6 %), dok je alkoholna etiologija zabilježena isključivo kod muškaraca (29,7 %). Ova spolna distribucija odgovara nalazima iz drugih mediteranskih zemalja u kojima bilijarna etiologija tradicionalno dominira kod žena, a alkoholna kod muškaraca [194]. Regionalnu uvjetovanost potvrđuje i usporedba s podacima iz studije Roberta i suradnika [80].

I dobna je distribucija pokazala jasan etiološki obrazac. Bilijarna je etiologija dominirala kod najstarijih ispitanika (> 71 godine), a alkoholna je gotovo u cijelosti bila ograničena na najmlađu dobnu skupinu (< 62 godine). Ovakva dobno-etiološka distribucija odgovara epidemiološkim trendovima zabilježenim u drugim europskim zemljama i upućuje na različite patogenetske mehanizme razvoja AP-a u različitim dobnim skupinama [80].

5.2.4. Komorbiditet i njegov utjecaj na tijek i ishod bolesti

Učestalost drugih bolesti u ispitivanoj skupini bila je značajna: AH u 54,17 %, DM2 u 15,28 % i hiperlipidemija u 23,61 % bolesnika. Ovi podatci odražavaju opće zdravstvene trendove u hrvatskoj populaciji i usporedivi su s nacionalnim podacima o prevalenciji ovih kroničnih bolesti [195].

Prevalencija AH (54,17 %) u skladu je s nacionalnim podacima (50,9 %), učestalost DM2 (15,28 %) bila je veća je od hrvatskog prosjeka (6,6 %) što ukazuje na njegovu ulogu u patogenezi težih oblika AP-a. Hiperlipidemija (23,61 %) nije pokazala značajnu povezanost s težinom bolesti što je u skladu s regionalnim studijama koje ističu važnost dinamičkog praćenja lipida tijekom hospitalizacije [196].

Valja istaknuti nalaz da su bolesnici s hipertenzijom imali značajno veći prosječni skor mCTSI u nekrotizirajućem tipu pankreatitisa ($p < 0,001$) te veće vrijednosti skora BISAP ($p = 0,015$). Ovo pokazuje da AH može biti nezavisan čimbenik rizika za teži klinički tijek AP-a, vjerojatno posredstvom vaskularnih promjena i mikrocirkulatornih poremećaja koji mogu potencirati ishemiju pankreasa.

Također je zanimljiv nalaz da su u podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom bolesnici s DM2 imali niži skor mCTSI u odnosu na one bez dijabetesa (7,5 prema 8,57), ali ta razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,276$). Ovaj naizgled paradoksalan nalaz, iako nije statistički značajan, treba tumačiti s oprezom zbog malog uzorka i mogućih utjecaja drugih čimbenika poput kontrole glikemije, trajanja šećerne bolesti i farmakoterapije. Pojedina istraživanja sugeriraju da kronična hiperglikemija može inducirati adaptivne mehanizme koji mogu modificirati upalni odgovor tijekom akutnih bolesti što bi potencijalno moglo objasniti ovaj nalaz [197,198].

Koncept komorbiditeta kao nezavisnog prediktora ishoda AP-a podupiru i rezultati kohortne analize 1 203 bolesnika iz Mađarske koji su pokazali da (engl.) *the Charlson Comorbidity Index* (CCI) ≥ 3 snažno predviđa mortalitet (engl. *odds ratio*, OR = 4,48) i težinu AP-a (OR = 2,10) [199].

5.2.5. Fiziološki parametri kao rani pokazatelji težine bolesti

Analiza osnovnih fizioloških parametara (arterijski tlak, puls, tjelesna temperatura, frekvencija disanja te subjektivno procijenjen intenzitet bola) pokazala je ograničenu diskriminacijsku vrijednost većine pojedinačnih pokazatelja za procjenu etiologije, tipa upale i težine AP-a. Ipak, prepoznata su dva parametra s potencijalnom prognostičkom vrijednošću.

Puls je bio značajno brži u bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom (Welch t-test, $p = 0,049$) što sugerira da tahikardija može biti rani indikator razvoja nekroze.

Tahikardija je fiziološki odgovor na upalni proces i hipovolemiju, a poznato je da je perfuzija pankreasa ključna za sprječavanje nekroze. Studije pokazuju da je održavanje adekvatne cirkulacije u ranoj fazi bolesti ključno za prevenciju nekroze, stoga se brži puls može tumačiti kao rani znak mikrocirkulatornih promjena koje prethode razvoju nekroze [171].

Frekvencija disanja je bila značajno brža u skupini s većim skorom BISAP (Mann-Whitney U test, $p = 0,011$) što je očekivano jer je tahipneja uključena u izračun tog skora [132]. Ovo potvrđuje dijagnostičku i prognostičku vrijednost frekvencije disanja što je jednostavan i lako dostupan klinički pokazatelj za trijažu pacijenata s povećanim rizikom za težak oblik bolesti.

Iznenadujući je nalaz da subjektivno procijenjen intenzitet bola nije pokazao statistički značajnu razliku između intersticijskog edematoznog i nekrotizirajućeg tipa bolesti. Iako su vrijednosti bile veće kod bolesnika s nekrozom (4,95 prema 4,1; $p = 0,05$), razlika je zapravo bila na granici značajnosti. Ovo ilustrira nepouzdanost subjektivne procjene bola kao kliničkog parametra u AP-u i upućuje na potrebu za objektivnim laboratorijskim i radiološkim pokazateljima težine bolesti.

5.2.6. Vrijednosti odabranih laboratorijskih pretraga u procjeni težine i praćenju bolesti

Laboratorijski parametri imaju važnu ulogu u dijagnostici i procjeni težine AP-a. Analiza pet osnovnih parametara (leukocita, CRP-a, serumske amilaze, lipaze i glukoze) u ovom je radu pokazala njihovu različitu dijagnostičku i prognostičku vrijednost.

Glukoza se pokazala kao najkonzistentniji i prognostički najvrjedniji pokazatelj. Povećane vrijednosti pri prijemu bile su značajno povezane s težim kliničkim tijekom bolesti prema bodovnim sustavima mCTSI (Spearman $\rho = 0,3481$; $p = 0,0031$), APACHE II ($\rho = 0,4481$; $p = 0,0001$) i BISAP ($\rho = 0,4557$; $p = 0,0001$). To je potvrđeno i ROC analizom ($AUC = 0,755$). Posebno je značajan nalaz da su bolesnici s nekrotizirajućim tipom bolesti imali značajno veće vrijednosti glikemije ($p = 0,0017$). Pri koncentraciji glukoze u plazmi < 7 mmol/l pravilno je svrstano 92 % intersticijskih edematoznih pankreatitisa što potvrđuje njenu visoku negativnu prediktivnu vrijednost za pankreatičnu nekrozu. Ovaj nalaz poduprt je literaturnim podacima koji pokazuju da je hiperglikemija u ranoj fazi AP-a povezana s težim oblikom bolesti i lošijim ishodom [200].

I leukociti su pokazali prognostičku vrijednost. Veće vrijednosti pri prijemu bile su povezane s težim oblikom bolesti prema skor APACHE II ($p = 0,0006$). Korelacijska analiza potvrdila je umjerenu povezanost s ukupnim rezultatom skora (Spearman $\rho = 0,3494$; $p = 0,0028$). U binarnoj stratifikaciji prema APACHE II graničnoj vrijednosti ≥ 8 povezanost je bila još izraženija (Spearman $\rho = 0,409$; $p = 0,0004$). Tijekom hospitalizacije zabilježen je značajan pad vrijednosti leukocita ($p < 0,0001$) što upućuje na korist od njihova praćenja u procjeni odgovora na terapiju.

C- reaktivni protein nije pokazao značajnu povezanost s težinom bolesti prema standardnim bodovnim sustavima, no veći CRP bio je povezan s duljim trajanjem simptoma prije prijama (Spearman $\rho = 0,256$; $p = 0,035$) što je u skladu s njegovom poznatim kašnjenjem porasta [153]. Tijekom liječenja vrijednosti CRP-a značajno su se smanjile ($p < 0,0001$). To potvrđuje njegovu vrijednost u praćenju tijeka upalnog odgovora iako mu inicijalna prognostička vrijednost ostaje ograničena.

Vrijednosti serumske amilaze mogu biti normalne u slučajevima AP-a uzrokovanog alkoholom ili hipertrigliceridemijom. Povećane vrijednosti amilaze ili lipaze nisu specifične za AP i mogu se naći u

nizu drugih stanja i bolesti (npr. u makroamilazemiji, zatajivanju bubrega, bolestima žlijezda slinovnica, dijabetičkoj ketoacidozi, kod bolesnika s akutnom upalom crvuljka ili akutnom upalom žučnjaka, opstrukcijom ili ishemijom crijeva, peptičkim ulkusom i kod ginekološke patologije) [201]. U ovom istraživanju amilaza je zadržala svoju dijagnostičku ulogu, no pokazala se korisnom i u razlikovanju bilijarne etiologije od alkoholne ($p = 0,005$) što nije u skladu s podacima iz literature. Također su vrijednosti bile veće kod starijih bolesnika ($p = 0,046$) što potvrđuje dobnu ovisnost. Ovakav nalaz mogao bi biti posljedica specifičnosti karakteristika ispitivane populacije (tj. češće bilijarne etiologije kod starijih bolesnika). Kod ovih je bolesnika bubrežno zatajivanje relativno čest komorbiditet, a smanjen klirens amilaze može produljiti zadržavanje većih vrijednosti enzima u serumu. Također, veće vrijednosti serumske amilaze mogu biti posljedica vremena uzorkovanja. Nije utvrđena povezanost s težinom bolesti ni trajanjem hospitalizacije (svi $p > 0,05$) što upućuje na njezinu primarno dijagnostičku, a ne prognostičku vrijednost.

Određivanje serumske lipaze smatra se pouzdanijim dijagnostičkim pokazateljem AP-a u odnosu na amilazu. Razina lipaze raste unutar 4–8 sati od početka simptoma, dostiže vrhunac nakon oko 24 sata te se normalizira unutar 8–14 dana. Razina amilaze povećava nakon 5–8 sati, dostiže maksimum unutar 12–72 sata i vraća se na normalne vrijednosti unutar 3–5 dana. S obzirom na duže zadržavanje povećanih vrijednosti, lipaza pruža širi dijagnostički prozor što je čini korisnim dijagnostičkim markerom u ranoj i kasnoj fazi bolesti. Ipak, prema dosadašnjim istraživanjima, ni lipaza ni amilaza nisu specifične za određivanje etiologije i težine AP-a, a istodobno određivanje oba enzima nije pokazalo značajno povećanje dijagnostičke osjetljivosti ni specifičnosti [202,203]. Nakon postavljene dijagnoze daljnje određivanje serumske amilaze i lipaze nema prognostičku vrijednost u praćenju bolesnika jer one ne koreliraju s težinom i ishodom bolesti. Stoga njihovo ponavljanje nije opravdano [204,205].

Rezultati ovog rada potvrđuju navode iz literature jer lipaza, unatoč specifičnosti za pankreatičnu leziju, nije pokazala značajne razlike u odnosu na spol, dob, BMI, etiologiju, tip upale i prisutnost nekroze (svi $p > 0,05$). Nije utvrđena ni povezanost s težinom bolesti ni duljinom hospitalizacije, no njezina stabilnost i dulje zadržavanje povećanih vrijednosti u serumu ostaju korisnim za potvrdu dijagnoze.

5.3. Ograničenja ovog istraživanja i prijedlozi za buduća

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Riječ je o retrospektivnom istraživanju provedenom u jednom centru s relativnom malim brojem ispitanika što može ograničiti generalizaciju rezultata. Uz to, istraživači su bili upoznati s kliničkom dijagnozom AP-a što može predstavljati izvor potencijalne pristranosti u interpretaciji radioloških nalaza. Također, nisu svi hospitalizirani bolesnici s AP-om bili podvrgnuti CT pregledu što bi moglo dodatno objasniti veći udio bolesnika s nekrotizirajućim AP-om u analiziranoj skupini.

Buduća istraživanja trebala bi se fokusirati na prospektivno praćenje bolesnika s AP-om podvrgnutih evaluaciji DECT-om kako bi se bolje razumjela korelacija između parametara DECT-a i kliničkog

ishoda. Također, komparativne studije DECT-a i drugih funkcionalnih slikovnih metoda, poput perfuzijskog MR-a ili pozitronske emisijske tomografije, mogle bi pružiti dodatni uvid u patofiziološke mehanizme uključene u razvoj i progresiju AP-a.

Multicentrične studije s većim uzorkom bolesnika potrebne su za potvrdu pragova apsorpcije joda koje smo predložili za diferencijaciju morfoloških tipova AP-a. Nadalje, longitudinalne studije, koje bi pratile promjene DECT parametara tijekom vremena, mogle bi pružiti vrijedne informacije o dinamici bolesti i odgovoru na terapiju.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata ovog rada moguće je izvesti sljedeće zaključke:

6.1. Radiološki zaključci – uloga dvoenergijske kompjutorizirane tomografije u evaluaciji akutnog pankreatitisa

1. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija dokazala je potencijal za preciznu kvantifikaciju apsorpcije joda i udjela masti u pankreatičnom tkivu i nadilazi ograničenja konvencionalne jednoenergijske kompjutorizirane tomografije.
2. Apsorpcija joda omogućuje pouzdano razlikovanje intersticijskog edematoznog i nekrotizirajućeg tipa akutnog pankreatitisa s pomoću jasne hiperperfuzije u intersticijskom edematoznom tipu i hipoperfuzije u nekrotizirajućem tipu bolesti.
3. Posebno je značajan nalaz hipoperfuzije glave gušterače kod bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom, čak i u odsutnosti vidljive nekroze, jer omogućava rano prepoznavanje rizičnih bolesnika.
4. Raspodjela masti unutar gušterače nije homogena, a povećan udio masti u repu gušterače nalazi se samo kod bolesnika s nekrotizirajućim tipom bolesti.
5. Apsorpcija joda neovisna je o udjelu masti i ističe njenu robustnost kao radiološkog markera.
6. Negativna korelacija između apsorpcije joda i skora mCTSI u više segmenata gušterače upućuje na povezanost perfuzijskih poremećaja s morfološkom težinom bolesti.
7. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija nameće se kao vrijedan dio dijagnostičkog algoritma s potencijalom za raniju trijažu i usmjeravanje terapijskog pristupa kod bolesnika s akutnim pankreatitisom.

6.2. Demografska obilježja ispitanika i etiologija akutnog pankreatitisa

1. Bolesnici s akutnim pankreatitisom u ovom istraživanju imali su tipičan mediteranski profil pri čemu dominira bilijarna etiologija što je osobito izraženo kod žena starije dobi.
2. Alkoholna etiologija karakteristična je za mlađe muške bolesnike i upućuje na potrebu za spolno i dobnno specifičnim preventivnim strategijama.
3. Iako su starija dob i povišen indeks tjelesne mase potvrđeni čimbenici rizika, stariji bolesnici u ovom istraživanju češće su imali intersticijski edematozni tip bolesti, a mlađi su bili skloniji razvoju nekroze (vjerojatno zbog različite etiološke podloge).

6.3. Komorbiditet i klinički tijek akutnog pankreatitisa

1. Arterijska je hipertenzija prediktor težeg oblika bolesti. Povezana je s višim skorom mCTSI i BISAP, osobito u bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom.
2. Šećerna bolest tipa 2 i hiperlipidemija ne pokazuju dosljednu korelaciju s težinom bolesti.

6.4. Fiziološki parametri u akutnom pankreatitisu

1. Puls je bio značajno brži u bolesnika s nekrotizirajućim pankreatitisom što sugerira da tahikardija može biti rani indikator razvoja nekroze.
2. U skupini s većim skorom BISAP očekivano je frekvencija disanja bila značajno brža jer je frekvencija disanja uključena u izračun ovog skora.
3. Subjektivno procijenjen intenzitet bola nije pokazao značajnu razliku između intersticijskog edematoznog i nekrotizirajućeg tipa bolesti.
4. Vrijednosti arterijskog tlaka i tjelesne temperature nisu pokazali značajnu diskriminacijsku vrijednost u procjeni etiologije, tipa upale ni težine kliničke slike akutnog pankreatitisa.

6.5. Laboratorijski parametri u akutnom pankreatitisu

1. Glukoza je najpouzdaniji pojedinačni biokemijski prognostički parametar. Koncentracija < 7 mmol/l ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost za razvoj nekroze.
2. Vrijednosti leukocita imaju umjereno prognostičko značenje. Korisne su u praćenju odgovora na terapiju.
3. C-reaktivni protein nije pouzdan za inicijalnu procjenu težine bolesti, ali je koristan za praćenje upalnog odgovora.
4. Serumska amilaza i lipaza imaju dijagnostičku vrijednost. Istodobno određivanje ne utječe na dijagnostičku točnost i treba ga izbjegavati.

6.6. Opći zaključak

Rezultati ovog istraživanja podupiru važnost integriranog pristupa u evaluaciji bolesnika s akutnim pankreatitisom. To uključuje demografske, kliničke, laboratorijske i radiološke parametre s ciljem rane stratifikacije rizika, optimalnog usmjeravanja resursa i individualizacije terapijskog plana. Dvoenergijska kompjutorizirana tomografija profilira se kao ključna radiološka slikovna metoda u identificiranju teških oblika akutnog pankreatitisa i značajno doprinosi mogućnosti ranog prepoznavanja bolesnika s povećanim rizikom za razvoj nekroze i komplikacija.

7. LITERATURA

1. Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 1. *Neuroimag Clin N Am* 2017; 27:371-84.
2. Barrett T, Bowden DJ, Shaida N i sur. Virtual unenhanced second generation dual-source CT of the liver: Is it time to discard the conventional unenhanced phase? *Eur J Radiol* 2012;81:1438-45.
3. Clark ZE, Bolus DN, Little MD, Morgan DE. Abdominal rapid-kVp-switching dual-energy MDCT with reduced IV contrast compared to conventional MDCT with standard weight-based IV contrast: an intra-patient comparison. *Abdom Imaging* 2015;40:852-8.
4. Pessis E, Sverzut JM, Campagna R, Guerini H, Feydy A, Drapé JL. Reduction of Metal Artifact with Dual-Energy CT: Virtual Monospectral Imaging with Fast Kilovoltage Switching and Metal Artifact Reduction Software. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015;19:446-55.
5. Rutherford RA, Pullan BR, Isherwood I. X-Ray Energies for Effective Atomic Number Determination. *Neuroradiology* 1976;11:23-8.
6. Rutherford RA, Pullan BR, Isherwood I. Measurement of Effective Atomic Number and Electron Density Using an EMI Scanner. *Neuroradiology* 1976;11:15-21.
7. Millner MR, McDavid WD, Waggener RG, Dennis MJ, Payne WH, Sank VJ. Extraction of information from CT scans at different energies. *Med Phys* 1979;6:70-1.
8. Silva AC, Morse BG, Hara AK, Paden RG, Hongo N, Pavlicek W. Dual-energy (spectral) CT: applications in abdominal imaging. *Radiographics* 2011;31:1031-46.
9. Tatsugami F, Higaki T, Nakamura Y, Honda Y, Awai K. Dual-energy CT: minimal essentials for radiologists. *Jpn J Radiol* 2022;40:547-59.
10. Johnson TRC. Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(5 Suppl):53-8.
11. Murray N, Darras KE, Walstra FE, Mohammed MF, McLaughlin PD, Nicolaou S. Dual-Energy CT in Evaluation of the Acute Abdomen. *Radiographics* 2019;39:264-86.
12. Sodickson AD, Keraliya A, Czakowski B, Primak A, Wortman J, Uyeda JW. Dual energy CT in clinical routine: how it works and how it adds value. *Emerg Radiol* 2021;28:103-17.
13. Agostini A, Borgheresi A, Mari A i sur. Dual-energy CT: theoretical principles and clinical applications. *Radiol Med* 2019;124:1281-95.
14. Patino M, Prochowski A, Agrawal MD i sur. Material Separation Using Dual-Energy CT: Current and Emerging Applications. *Radiographics* 2016;36:1087-105.
15. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and Multi-Energy CT: Principles, Technical Approaches, and Clinical Applications. *Radiology* 2015;276:637-53.
16. Chu AJ, Lee JM, Lee YJ, Moon SK, Han JK, Choi BI. Dual-source, dual-energy multidetector CT for the evaluation of pancreatic tumours. *Br J Radiol* 2012;85(1018):e891-8.

17. Jamali S, Michoux N, Coche E, Dragean CA. Virtual unenhanced phase with spectral dual-energy CT: Is it an alternative to conventional true unenhanced phase for abdominal tissues? *Diagn Interv Imaging* 2019;100:503-11.
18. Wen D, Pu Q, Peng P i sur. Comparison of virtual and true non-contrast images from dual-layer spectral detector computed tomography (CT) in patients with colorectal cancer. *Quant Imaging Med Surg* 2024;14:6260-72.
19. Mileto A, Mazziotti S, Gaeta M i sur. Pancreatic dual-source dual-energy CT: Is it time to discard unenhanced imaging? *Clin Radiol* 2012;67:334-9.
20. Durieux P, Gevenois PA, Van Muylem A, Howarth N, Keyzer C. Abdominal Attenuation Values on Virtual and True Unenhanced Images Obtained with Third-Generation Dual-Source Dual-Energy CT. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1042-58.
21. Kim S, Kang BS, Kwon WJ i sur. Abdominal Organs Attenuation Values and Abdominal Aortic Calcifications on Virtual and True Noncontrast Images Obtained With Third-Generation Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2020;44:490-500.
22. Obmann MM, Kelsch V, Cosentino A, Hofmann V, Boll DT, Benz MR. Interscanner and Intrascanner Comparison of Virtual Unenhanced Attenuation Values Derived from Twin Beam Dual-Energy and Dual-Source, Dual-Energy Computed Tomography. *Invest Radiol* 2019;54:1-6.
23. Lennartz S, Parakh A, Cao J, Kambadakone A. Longitudinal reproducibility of attenuation measurements on virtual unenhanced images: multivendor dual-energy CT evaluation. *Eur Radiol* 2021;31:9240-9.
24. Borges AP, Antunes C, Caseiro-Alves F. Spectral CT: Current Liver Applications. *Diagnostics (Basel)* 2023;13:1673.
25. Patel BN, Vernuccio F, Meyer M i sur. Dual-energy CT Material Density Iodine Quantification for Distinguishing Vascular from Nonvascular Renal Lesions: Normalization Reduces Intermanufacturer Threshold Variability. *AJR Am J Roentgenol* 2019;211:366-76.
26. Yu L, Christner JA, Leng S, Wang J, Fletcher JG, McCollough CH. Virtual monochromatic imaging in dual-source dual-energy CT: Radiation dose and image quality. *Med Phys* 2011;38:6371-9.
27. Almeida RR, Lo GC, Patino M, Bizzo B, Canellas R, Sahani DV. Advances in Pancreatic CT Imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211:52-66.
28. Patel BN, Thomas J V, Lockhart ME, Berland LL, Morgan DE. Single-source dual-energy spectral multidetector CT of pancreatic adenocarcinoma: Optimization of energy level viewing significantly increases lesion contrast. *Clin Radiol* 2013;68:148-54.
29. George E, Wortman JR, Fulwadhva UP, Uyeda JW, Sodickson AD. Dual energy CT applications in pancreatic pathologies. *Br J Radiol* 2017;90(1080):20170411.
30. Gupta V, Krishna P, Kochhar R i sur. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2020;24:292-300.

31. Parakh A, An C, Lennartz S i sur. Recognizing and Minimizing Artifacts at Dual-Energy CT. *Radiographics* 2021;41:509-23.
32. Borges AP, Antunes C, Curvo-Semedo L. Pros and Cons of Dual-Energy CT Systems: “One Does Not Fit All”. *Tomography* 2023;9:195-216.
33. Greffier J, Si-Mohamed S, Dabli D i sur. Performance of four dual-energy CT platforms for abdominal imaging: a task-based image quality assessment based on phantom data. *Eur Radiol* 2021;31:5324-34.
34. Forghani R, De Man B, Gupta R. Dual-Energy Computed Tomography: Physical Principles, Approaches to Scanning, Usage, and Implementation: Part 2. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27:385-400.
35. Euler A, Parakh A, Falkowski AL i sur. Initial Results of a Single-Source Dual-Energy Computed Tomography Technique Using a Split-Filter: Assessment of Image Quality, Radiation Dose, and Accuracy of Dual-Energy Applications in an in Vitro and in Vivo Study. *Invest Radiol* 2016;51:491-8.
36. Siegel MJ, Kaza RK, Bolus DN i sur. White Paper of the Society of Computed Body Tomography and Magnetic Resonance on Dual-Energy CT, Part 1: Technology and terminology. *J Comput Assist Tomogr* 2016;40:841-5.
37. Mroueh N, Cao J, Kambadakone A. Dual-Energy CT in the Pancreas. *J Gastrointestinal Abdominal Radiol* 2022;05:114-20.
38. Kaufmann S, Sauter A, Spira D i sur. Tin-filter enhanced dual-energy-CT: Image quality and accuracy of CT numbers in virtual noncontrast imaging. *Acad Radiol* 2013;20:596-603.
39. Gupta S, Wagner-Bartak N, Jensen CT i sur. Dual-energy CT of pancreatic adenocarcinoma: reproducibility of primary tumor measurements and assessment of tumor conspicuity and margin sharpness. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:1317-24.
40. Kameda F, Tanabe M, Onoda H i sur. Quantification of pancreas fat on dual-energy computed tomography: comparison with six-point Dixon magnetic resonance imaging. *Abdom Radiol* 2020;45:2779-85.
41. McNamara MM, Little MD, Alexander LF, Van Carroll L, Mark Beasley T, Morgan DE. Multireader evaluation of lesion conspicuity in small pancreatic adenocarcinomas: complimentary value of iodine material density and low keV simulated monoenergetic images using multiphasic rapid kVp-switching dual energy CT. *Abdom Imaging* 2015;40:1230-40.
42. Wichmann JL, Hardie AD, Schoepf UJ i sur. Single- and dual-energy CT of the abdomen: comparison of radiation dose and image quality of 2nd and 3rd generation dual-source CT. *Eur Radiol* 2017;27:642-50.
43. Primak AN, Giraldo JCR, Eusemann CD i sur. Dual-source dual-energy CT with additional tin filtration: Dose and image quality evaluation in phantoms and in vivo. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:1164-74.

44. Purysko AS, Primak AN, Baker ME i sur. Comparison of radiation dose and image quality from single-energy and dual-energy CT examinations in the same patients screened for hepatocellular carcinoma. *Clin Radiol* 2014;69:e538-44.
45. Wortman JR, Uyeda JW, Fulwadhva UP, Sodickson AD. Dual-energy CT for abdominal and pelvic trauma. *Radiographics* 2018;38:586-602.
46. Grajo JR, Sahani D V. Dual-Energy CT of the Abdomen and Pelvis: Radiation Dose Considerations. *J Am Coll Radiol* 2018;15:1128-32.
47. Križan Z. Gušterača - pankreas. U: Runje V, ur. *Kompendij anatomije čovjeka III dio: Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke*. Drugo izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 1989; str. 111-3.
48. Mortelé KJ, Rocha TC, Streeter JL, Taylor AJ. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics* 2006;26:715-31.
49. Kosirog JS, Boulay BR, Yazici C. Ansa Pancreatica, A Rare Cause of Acute Pancreatitis: Clinical Relevance and Review of the Literature. *JOP. J Pancreas (Online)* 2018;19:315-320.
50. Klein SD, Affronti JP. Pancreas divisum, an evidence-based review: part I, pathophysiology. *Gastrointest Endosc* 2004;60:419-25.
51. Huddleston VS, Lippuner V, Dyer AW. Annular Pancreas in an Adult Presenting with Acute Pancreatitis. *J Radiol Case Rep* 2018;12:11-6.
52. Muroi M, Lombardi M, Ferranti S. Gastric Ectopic Pancreas and Recurrent Pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2023;27:2260-2.
53. Güçlü M, Serin E, Ulucan S i sur. Agenesis of the dorsal pancreas in a patient with recurrent acute pancreatitis: case report and review. *Gastrointest Endosc* 2004;60:472-5.
54. Guyton AC, Hall JE. *Sekrecijske funkcije probavnog sustava*. U: Andreis I, Kukulja Taradi S, Taradi M, ur. *Medicinska fiziologija - udžbenik*, 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naknada, 2017; str. 817-32.
55. Longnecker DS. *Anatomy and Histology of the Pancreas*. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base* [Internet]. 2021 [cited 2025 April 25]. Available from: <https://pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas>.
56. Sunamura M, Yamauchi J, Shibuya K i sur. Pancreatic microcirculation in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998;5:62-8.
57. Henderson JR, Moss MC. A morphometric study of the endocrine and exocrine capillaries of the pancreas. *Q J Exp Physiol* 1985;70:347-56.
58. Kyogoku T, Manabe T, Tobe T. Role of Ischemia in Acute Pancreatitis Hemorrhagic Shock Converts Edematous Pancreatitis to Hemorrhagic Pancreatitis in Rats. *Dig Dis Sci* 1992;37:1409-17.
59. Plusczyk T, Bauer M, Marzi I, Harbauer G, Feifel G. Comparative effects of secretin (SEC) and cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on pancreatic microcirculation. *Dig Dis Sci* 1995;40:1199-206.

60. Bockman DE. Microvasculature of the pancreas. Relation to pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1992;12:11-21.
61. Van Dijk SM, Hallensleben NDL, Van Santvoort HC i sur. Acute pancreatitis: Recent advances through randomised trials. *Gut* 2017;66:2024-32.
62. Sureka B, Bansal K, Patidar Y, Arora A. Imaging lexicon for acute pancreatitis: 2012 Atlanta Classification revisited. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2016;4:16-23.
63. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C i sur. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
64. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400.
65. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Es WH, Gooszen HG, van Leeuwen MS. Update on Acute Pancreatitis: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging Features. *Semin Ultrasound CT MR* 2007;28:371-83.
66. Singh VK, Bollen TL, Wu BU i sur. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098-103.
67. Thoeni RF. The Revised Atlanta Classification of Acute Pancreatitis: Its Importance for the Radiologist and Its Effect on Treatment. *Radiology* 2012;262:751-64.
68. Dirweesh A, Khan MY, Li Y, Choo C, Freeman ML, Trikudanathan G. Isolated peripancreatic necrosis (PPN) is associated with better clinical outcomes compared with combined pancreatic and peripancreatic involvement (CPN)- a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2020;20:1-8.
69. Murphy KP, O'Connor OJ, Maher MM. Updated imaging nomenclature for acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W464-9.
70. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W i sur. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs* 2022;82:1251-76.
71. Hu JX, Zhao CF, Wang SL i sur. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence. *World J Gastroenterol* 2023;29:5268-91.
72. Perez A, Whang EE, Brooks DC i sur. Is Severity of Necrotizing Pancreatitis Increased in Extended Necrosis and Infected Necrosis? *Pancreas* 2002;25:229-33.
73. Lankisch PG, Pflichthofer D, Lehnick D. No Strict Correlation Between Necrosis and Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:319-22.
74. Cobb J, O'Keefe G. Injury research in the genomic era. *Lancet* 2004;363:2076-83.
75. Dellinger EP, Forsmark CE, Lacer P i sur. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: An international multidisciplinary consultation. *Ann Surg* 2012;256:875-80.
76. Wu D, Lu B, Xue HD i sur. Validation of Modified Determinant-Based Classification of severity for acute pancreatitis in a tertiary teaching hospital. *Pancreatology* 2019;19:217-23.

77. Tenner S, Vege SS, Sheth SG i sur. American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2024;119:419-37.
78. Xiao AY, Tan ML, Wu LM i sur. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:45-55.
79. Li CL, Jiang M, Pan CQ, Li J, Xu LG. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019. *BMC Gastroenterol* 2021;21:332.
80. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol* 2017;17:155-65.
81. Štimac D, Mikolašević I, Krznarić-Zrnić I, Radić M, Milić S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:956149.
82. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:539-48.
83. Sadr Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Effect of type of alcoholic beverage in causing acute pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98:1609-16.
84. Harvey MH, Wedgwood KR, Austin JA, Reber HA. Pancreatic duct pressure, duct permeability and acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:859-62.
85. Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev* 2021;101:1691-744.
86. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management. *Ann Transl Med* 2021;9:69.
87. Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:227-40.
88. Zhang H, Neuhofer P, Song L i sur. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest* 2013;123:1019-31.
89. Schütte K, Malfertheiner P. Markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:75-90.
90. Bhatia M, Wong FL, Cao Y i sur. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2005;5:132-44.
91. Saluja AK, Steer ML. Pathophysiology of Pancreatitis. Role of Cytokines and Other Mediators of Inflammation. *Digestion* 1999;60(Suppl 1):27-33.
92. Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:518-30.
93. Prinz RA. Mechanisms of Acute Pancreatitis. Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991;9:31-8.

94. Kinnala PJ, Kuttala KT, Grönroos JM, Havia TV, Nevalainen TJ, Niinikoski JH. Pancreatic tissue perfusion in experimental acute pancreatitis. *Eur J Surg* 2001;167:689-94.
95. Goodchild G, Chouhan M, Johnson GJ. Practical guide to the management of acute pancreatitis. *Frontline Gastroenterol* 2019;10:292-9.
96. Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, Odze RR, Sica GT, Banks PA. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? *Int J Pancreatol* 2000;28:91-5.
97. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223:603-13.
98. Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK, Fetzer DT, Kamaya A. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. *Abdom Radiol* 2020;45:1253-64.
99. Türkvan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yener. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: Acute pancreatitis. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:151-60.
100. Busireddy KK, AlObaidy M, Ramalho M i sur. Pancreatitis-imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:252-70.
101. Ripollés T, Martínez MJ, López E, Castelló I, Delgado F. Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2010;20:2518-23.
102. O'Connor OJ, McWilliams S, Maher MM. Imaging of acute pancreatitis. *JR Am J Roentgenol* 2011;197:W221-5.
103. Cai D, Parajuly SS, Wang H i sur. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound compared with conventional ultrasound in acute pancreatitis: Diagnosis and complication monitoring. *Exp Ther Med* 2016;12:3189-94.
104. Ul Hassan Khurshid K, Hinna RE, Khan RSA i sur. Comparison of Endoscopic Ultrasound and Transabdominal Ultrasound in the Detection of Gallbladder and Common Bile Duct Microlithiasis. *Cureus* 2024;16:e58756.
105. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:e1-15.
106. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H i sur. Pancreas: Optimal scan delay for contrast-enhanced multi-detector row CT. *Radiology* 2006;241:167-74.
107. Patel BN, Alexander L, Allen B i sur. Dual-energy CT workflow: multi-institutional consensus on standardization of abdominopelvic MDCT protocols. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:676-87.
108. McPherson S, O'Reilly D, Sinclair M, Smith N. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. *Br J Radiol* 2017;90:20170224.
109. Fleszler F, Friedenberg F, Krevsky B, Friedel D, Braitman LE. Abdominal computed tomography prolongs length of stay and is frequently unnecessary in the evaluation of acute pancreatitis. *Am J Med Sci* 2003;325:251-5.

110. Spanier BW, Nio Y, van der Hulst RW, Tuynman HA, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch Observational Multicenter Study. *Pancreatology* 2010;10:222-8.
111. Morteale KJ, Ip IK, Wu BU, Conwell DL, Banks PA, Khorasani R. Acute pancreatitis: Imaging utilization practices in an urban teaching hospital-analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes. *Radiology* 2011;258:174-81.
112. Beger HG, Rau BM. Severe acute pancreatitis: Clinical course and management. *World J Gastroenterol* 2007;13:5043-51.
113. Bollen TL, Singh VK, Maurer R i sur. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:386-92.
114. Grassedonio E, Toia P, La Grutta L i sur. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis. *Gland Surg* 2019;8:123-32.
115. Bollen TL, Singh VK, Maurer R i sur. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:612-9.
116. Bollen TL. Imaging Assessment of Etiology and Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base* [Internet]. 2016 [cited 2025 April 25]. Available from: <http://pancreapedia.org/?q=node/9524>.
117. Dar G, Goldberg SN, Hiller N i sur. CT severity indices derived from low monoenergetic images at dual-energy CT may improve prediction of outcome in acute pancreatitis. *Eur Radiol* 2021;31:4710-9.
118. Yang CB, Zhang S, Jia YJ i sur. Clinical Application of Dual-Energy Spectral Computed Tomography in Detecting Cholesterol Gallstones From Surrounding Bile. *Acad Radiol* 2017;24:478-82.
119. Uyeda JW, Richardson IJ, Sodickson AD. Making the invisible visible: improving conspicuity of noncalcified gallstones using dual-energy CT. *Abdom Radiol (NY)* 2017;42:2933-9.
120. Martin SS, Trapp F, Wichmann JL i sur. Dual-energy CT in early acute pancreatitis: improved detection using iodine quantification. *Eur Radiol* 2019;29:2226-32.
121. Mahmoudi S, Martin S, Koch V i sur. Value of Dual-Energy CT Perfusion Analysis in Patients with Acute Pancreatitis: Correlation and Discriminative Diagnostic Accuracy with Varying Disease Severity. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2601.
122. Mortelé KJ, Mergo PJ, Taylor HM i sur. Peripancreatic vascular abnormalities complicating acute pancreatitis: Contrast-enhanced helical CT findings. *Eur J Radiol* 2004;52:67-72.
123. Nadkarni NA, Kotwal V, Sarr MG, Swaroop Vege S. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome Endoscopic Stent or Surgeon's Knife? *Pancreas* 2015;44:16-22.

124. Verma S, Rana SS. Disconnected pancreatic duct syndrome: Updated review on clinical implications and management. *Pancreatology* 2020;20:1035-44.
125. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813-20.
126. Štimac D, Miletić D, Radić M i sur. The role of nonenhanced magnetic resonance imaging in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:997-1004.
127. Sun H, Jian S, Peng B, Hou J. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Ann Transl Med* 2022;10:410.
128. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yüce G. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 2: complications of acute pancreatitis. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:161-9.
129. Ghadimi M, Thomas A. Magnetic Resonance Imaging Contraindications. [Updated 2025 May 4]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan- . [cited 2025 May 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551669/>.
130. Metri A, Bush N, Singh VK. Predicting the severity of acute pancreatitis: Current approaches and future directions. *Surg Open Sci* 2024;19:109-17.
131. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
132. Singh VK, Wu BU, Bollen TL i sur. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966-71.
133. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio SA. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974;6:443-51.
134. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
135. Hirota M, Takada T, Kawarada Y i sur. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:33-41.
136. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:702-5.
137. Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2018;6:127-31.
138. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA i sur. The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-36.

139. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:1297-310.
140. Park JY, Jeon TJ, Ha TH i sur. Bedside index for severity in acute pancreatitis: Comparison with other scoring systems in predicting severity and organ failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:645-50.
141. Gao W, Yang HX, Ma CE. The Value of BISAP Score for Predicting Mortality and Severity in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0130412.
142. Ranson JH. Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1982;9:633-8.
143. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
144. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriére L i sur. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1261-5.
145. London NJ, Neoptolemos JP, Lavelle J, Bailey I, James D. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study. *Br J Surg* 1989;76:268-72.
146. King NK, Powell JJ, Redhead D, Siriwardena AK. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:433-6.
147. Schröder T, Kivisaari L, Somer K, Standertskjöld-Nordenstam C, Kivilaakso E, Lempinen M. Significance of extrapancreatic findings in computed tomography (CT) of acute pancreatitis. *Eur J Radiol* 1985;5:273-5.
148. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas* 2007;34:185-90.
149. Vacca G, Reginelli A, Urraro F i sur. Magnetic resonance severity index assessed by T1-weighted imaging for acute pancreatitis: correlation with clinical outcomes and grading of the revised Atlanta classification-a narrative review. *Gland Surg* 2020;9:2312-20.
150. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. *Pancreas* 2016;45:46-50.
151. Al-Nawas B, Ai-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996;1;331-3.
152. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J, Barauskas G. Value of the different prognostic systems and biological markers for predicting severity and progression of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:959-70.
153. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut* 2000;47:546-52.

154. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: A meta-analysis. *Pancreatology* 2009;9:777-85.
155. de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V i sur. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J* 2018;6:63-72.
156. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1639-44.
157. de-Madaria E, Soler-Sala G, Sánchez-Payá J i sur. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: A prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 1843-50.
158. Gardner TB, Vege SS, Pearson RK, Chari ST. Fluid resuscitation in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008;6:1070-6.
159. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis* 2017;49:585-94.
160. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A i sur. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg* 2019;14:27.
161. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC i sur. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371:1983-93.
162. Piaścik M, Rydzewska G, Milewski J i sur. The results of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic: a randomized controlled study. *Pancreas* 2010;39:863-7.
163. Vege SS, Baron TH. Management of Pancreatic Necrosis in Severe Acute Pancreatitis Clinical Scenario. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:192-6.
164. Tenner S, Baillie J, Dewitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400-15.
165. Da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ i sur. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1261-8.
166. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013:CD010326.
167. Smits MM, Van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:169-77.
168. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15:155-63.
169. Brand M, Götz A, Zeman F i sur. Acute necrotizing pancreatitis: Laboratory, clinical, and imaging findings as predictors of patient outcome. *Am J Roentgenol* 2014;202:1215–31.

170. Hu X, Wei W, Zhang L. The value of a dual-energy spectral CT quantitative analysis technique in acute pancreatitis. *Clin Radiol* 2021;76:551.e11-551.e15.
171. Menger MD, Plusczyk T, Vollmar B. Microcirculatory derangements in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:187-94.
172. Klar E, Schratt W, Foitzik T, Buhr H, Herfarth C, Messmer K. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas. *Dig Dis Sci* 1994;39:2639-44.
173. Tomkötter L, Erbes J, Trepte C i sur. The Effects of Pancreatic Microcirculatory Disturbances on Histopathologic Tissue Damage and the Outcome in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* 2016;45:248-53.
174. Huang S, Liang Y, Zhong X i sur. Pancreatic fat fraction in dual-energy computed tomography as a potential quantitative parameter in the detection of type 2 diabetes mellitus. *Eur J Radiol* 2023;159:110668.
175. Nadarajah C, Fananapazir G, Cui E i sur. Association of pancreatic fat content with type II diabetes mellitus. *Clin Radiol* 2020;75:51-6.
176. Plusczyk T, Witzel B, Menger MD, Schilling M. ETA and ETB receptor function in pancreatitis-associated microcirculatory failure, inflammation, and parenchymal injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G145-53.
177. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol* 2016;71:121-33.
178. Yassa NA, Agostini JT, Ralls PW. Accuracy of CT in estimating extent of pancreatic necrosis. *Clin Imaging* 1997;21:407-10.
179. Agostini A, Borgheresi A, Bruno F i sur. New advances in CT imaging of pancreas diseases: a narrative review. *Gland Surg* 2020;9:2283-94.
180. Utrera Pérez E, Tárdaquila de la Fuente G, Martínez Rodríguez C, Villanueva Campos A, Jurado Basildo C, García Pouton N. Quantification of iodine concentration by dual-energy CT in patients with acute pancreatitis. *Radiologia* 2020;62:360-4.
181. Márta K, Lazarescu AM, Farkas N i sur. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A Meta-Analysis and Systematic Review Based on 194,702 Patients. *Front Physiol* 2019;10:328.
182. Cho JH, Kim TN, Kim SB. Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone. *BMC Gastroenterol* 2015;15:87.
183. Carnovale A, Rabitti PG, Manes G, Esposito P, Pacelli L, Uomo G. Mortality in acute pancreatitis: is it an early or a late event? *JOP* 2005;6:438-44.
184. Milanović SM, Uhernik AI, Fister K. Health behavior factors associated with obesity in the adult population in Croatia. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 1:67-73.
185. Jin Z, Xu L, Wang X, Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit* 2017;23:1026-32.

186. Fišter K, Kolčić I, Milanović SM, Kern J. The prevalence of overweight, obesity and central obesity in six regions of Croatia: results from the Croatian Adult Health Survey. *Coll Antropol* 2009;33 Suppl 1:25-9.
187. Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1136-43.
188. Zheng ZX, Bi JT, Cai X, Liu YQ. The clinical significance of body mass index in the early evaluation of acute biliary pancreatitis. *Heliyon* 2022;8:e12003.
189. Mao X, Mao S, Sun H i sur. Causal associations between modifiable risk factors and pancreatitis: A comprehensive Mendelian randomization study. *Front Immunol* 2023;14:1091780.
190. Navina S, Acharya C, DeLany JP i sur. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra110.
191. Obaitan I, Wehbe H, Easler JJ i sur. Factors predictive of hospital length of stay in patients with an index episode of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2024;24:32-40.
192. Huis M, Balija M, Lojna-Funtak I, Stulhofer M. Acute pancreatitis in the Zabok General Hospital. *Acta Med Croatica* 2001;55:81-5.
193. Gullo L, Migliori M, Oláh A i sur. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* 2002;24:223-7.
194. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci* 2001;46:2470-4.
195. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CRODIAB IZVJEŠĆE ZA 2024. – PRVI REZULTATI. 2024 [cited 2025 May 29]. Available from: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2023-g-tablicni-podaci/>.
196. Kokić Maleš V, Vučinović Z, Marković D, Jukić I. Akutni rekurentni pankreatitis izazvan hiperlipidemijom tip IIb. *Hrvatski časopis zdravstvenih znanosti* 2023;3:146-8.
197. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother* 2018;107:306-28.
198. Nedosugova LV, Markina YV, Bochkareva LA i sur. Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications. *Biomedicines* 2022;10:1168.
199. Szakács Z, Gede N, Pécsi D i sur. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-Analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Front Physiol* 2019;9:1776.
200. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008;57:1698-703.
201. Muniraj T, Dang S, Pitchumoni CS. PANCREATITIS OR NOT?--Elevated lipase and amylase in ICU patients. *J Crit Care* 2015;30:1370-5.

202. Batra HS, Kumar A, Saha TK, Misra P, Ambade V. Comparative study of serum amylase and lipase in acute pancreatitis patients. *Indian J Clin Biochem* 2015;30:230-3.
203. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem* 2017;50:1275-80.
204. Reisman A, Cho HJ, Holzer H. Unnecessary Repeat Enzyme Testing in Acute Pancreatitis: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2018;178:702-3.
205. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2012;49:18-31.

ILUSTRACIJE

Popis slika

Slika 1. *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy* (STARD 2015) dijagram uključenih bolesnika s AP-om.

Slika 2. Prikaz (a) miješane slike sive skale i (b) jodne mape.

Slika 3. Prikaz ICC-a između dva istraživača za kvantifikaciju apsorpcije joda.

Slika 4. Vrijednosti apsorpcije joda u kontrolnoj skupini i kod bolesnika s akutnim pankreatitisom.

Slika 5. Dijagnostička točnost i diskriminacijska sposobnost apsorpcije joda u razlikovanju intersticijskog edematoznog od nekrotizirajućeg pankreatitisa u (a) glavi, (b) trupu i (c) repu gušterače.

Slika 6. ROC analiza glukoze kao prediktora težine akutnog pankreatitisa.

Popis tablica

Tablica 1. Usporedba različitih tehnologija dvoenergijske kompjutorizirane tomografije

Tablica 2. Kolekcije kod akutnog pankreatitisa

Tablica 3. Sustav APACHE II

Tablica 4. Sustav BISAP

Tablica 5. Ransonovi kriteriji

Tablica 6. Modificirani Ransonovi kriteriji

Tablica 7. Prikaz osnovnih demografskih obilježja za ukupni uzorak, kontrolnu skupinu i skupinu s akutnim pankreatitisom

Tablica 8. Dob po tercilima (približno jednako brojne dobne grupe)

Tablica 9. Demografska obilježja u morfološkim podskupinama akutnog pankreatitisa

Tablica 10. Etiologija akutnog pankreatitisa i osnovna demografska obilježja bolesnika u skupini s akutnim pankreatitisom

Tablica 11. Povezanost komorbiditeta s težinom akutnog pankreatitisa

Tablica 12. Kvantitativna mjerenja DECT-a u glavi trupu i repu gušterače u kontrolnoj skupini, podskupini s intersticijskim edematoznim pankreatitisom i podskupini s nekrotizirajućim pankreatitisom

Tablica 13. Apsorpcija joda u glavi, trupu i repu gušterače u kontrolnoj skupini u odnosu na ne-nekrotične dijelove unutar podskupine s nekrotizirajućim pankreatitisom

Tablica 14. Usporedba udjela masti u glavi, trupu i repu gušterače između kontrolne skupine i podskupina s akutnim pankreatitisom

Tablica 15. Usporedba miješanih vrijednosti atenuacije u glavi, trupu i repu gušterače između

kontrolne skupine i podskupina s akutnim pankreatitisom

Tablica 16. Virtualno native vrijednosti atenuacije u kontrolnoj skupini i u podskupinama s intersticijskim edematoznim i nekrotizirajućim pankreatitisom

Tablica 17. Korelacija između miješanih vrijednosti atenuacije i udjela masti u tkivu gušterače u skupini s akutnim pankreatitisom

Tablica 18. Korelacija između udjela masti i vrijednosti apsorpcije joda u tkivu gušterače u skupini s akutnim pankreatitisom

Tablica 19. Usporedba srednjih vrijednosti bodovnih sustava APACHE II i mCTSI u podskupinama akutnog pankreatitisa

Tablica 20. Korelacija između skora mCTSI i apsorpcije joda u tri različita segmenta gušterače prema morfološkom tipu upale

Tablica 21. Fiziološki parametri prema podskupinama akutnog pankreatitisa

Tablica 22. Fiziološki parametri prema stratifikaciji bodovnim sustavom APACHE II

Tablica 23. Fiziološki parametri prema stratifikaciji bodovnim sustavom BISAP

Tablica 24. Odabrani laboratorijski parametri i njihova povezanost s demografskim obilježjima bolesnika

Tablica 25. Korelacija odabranih laboratorijskih parametara sa skorovima mCTSI, APACHE II i BISAP, trajanjem simptoma i duljinom hospitalizacije

Tablica 26. Etiologija akutnog pankreatitisa i odabrani laboratorijski parametri

Tablica 27. Vrijednosti laboratorijskih parametara prema spolu u skupini s akutnim pankreatitisom

Tablica 28. Vrijednosti laboratorijskih parametara prema dobnim tercilima u skupini s akutnim pankreatitisom

Tablica 29. Vrijednosti laboratorijskih parametara prema indeksu tjelesne mase u skupini s akutnim pankreatitisom

POPIS POKRATA

ANC – engl. *acute necrotic collection*, akutna nekrotična kolekcija
AP – akutni pankreatitis
APACHE – engl. *the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*
APFC – engl. *acute peripancreatic fluid collection*, akutna peripankreatična tekuća kolekcija
AUC – engl. *the Area Under the Curve*, područje ispod krivulje
BISAP – engl. *the Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis*
BMI – engl. *body mass index*, indeks tjelesne mase
CCI – engl. *the Charlson Comorbidity Index*
CECT – engl. *contrast-enhanced CT*, CT nakon intravenske primjene kontrastnog sredstva
CEUS – engl. *contrast-enhanced ultrasound*, kontrastom pojačan US
CNR – engl. *contrast to noise ratio*, odnos kontrasta i šuma
CRP – C–reaktivni protein
CT – engl. *Computed Tomography*, kompjutorizirana (računalna) tomografija
DCB – engl. *the Determinant-Based Classification*
DECT – engl. *Dual-Energy Computed Tomography*, dvoenergijska kompjutorizirana (računalna) tomografija
DM2 – šećerna bolest tipa 2
dsDECT – engl. *Dual-Source DECT*, dvoizvorni CT
ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija
EUS – endoskopski ultrazvuk
FF– engl. *fat fraction*, udio masti
FOV – engl. *field of view*, polje skeniranja
GCS – engl. *Glasgow Coma Scale*, Glazgovska ljestvica kome
HU – engl. *Hounsfield units*, Hounsfieldove jedinice
ICC – engl. *intraclass correlation coefficient*, intraklasni koeficijent korelacije
keV – kiloelektronvolt
kV – kilovolt
kVp – engl. *kilovoltage peak*, vršni napon
mA – miliamper
mCTSI – engl. *modified CT Severity Index*, modificirani CT indeks težine
MOF – engl. *multi organ failure*, višeorgansko zatajenje
MR – magnetska rezonancija
MRCP – magnetno-rezonantna kolangiopankreatografija
OR – engl. *odds ratio*, omjer izgleda
PaCO₂ – parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi

PACS – engl. *picture archiving and communication system*, sustav za pohranu slika i komunikaciju

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

RAC – engl. *the revised Atlanta Classification*, revidirana Atlantska klasifikacija

ROC – engl. *Receiver Operating Characteristic*, odnos specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora

ROI – engl. *region of interest*, područje interesa

rsDECT – engl. *Single-Source DECT with Rapid kVp switching*, jednoizvorni DECT s brzim prebacivanjem napona cijevi

SAFIRE – engl. *Sinogram Affirmed Iterative Reconstruction*

S-amilaza – serumska amilaza

SECT – engl. *Single-Energy CT*, jednoenergijski CT

SIRS – engl. *systemic inflammatory response syndrome*, sindrom sustavnog upalnog odgovora

SNR – engl. *signal to noise ratio*, odnos signala i šuma

TNC – engl. *true-non-contrast*, prave nativne (bez kontrasta) slike

US – ultrazvuk

VAS – vizualna analogna ljestvica

VMI – engl. *virtual monoenergetic images*, virtualno monoenergijske slike

VNC – engl. *virtual-non-contrast*, virtualno nativne (bez kontrasta) slike

WON – engl. *walled-off necrosis*, stijjenkom ograničena nekroza

Z – atomski broj

ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Zrinka Matana Kaštelan

E-pošta: zmkastelan@gmail.com

Datum rođenja: 10. 2. 1974.

Zanimanje

Specijalist radiologije

Radno iskustvo

- od 21. 5. 2013.- specijalist radiologije u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka
- od 29. 12. 2008. do 21. 5. 2013. liječnik na specijalizaciji iz radiologije u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka
- od 2. 2. 2015. do 2. 2. 2021. asistent na Katedri za radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci (na određeno vrijeme u nepunom radnom odnosu)
- od 1. 5. 2004. do 28. 12. 2008. asistent na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci
- od 13. 2. 2001. do 31. 3. 2002. liječnik hitne medicinske pomoći, Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Rijeka
- od 5. 7. 2000. do 31. 1. 2001. liječnik hitne medicinske pomoći, područna ambulanta Dina Omišalj, Poliklinika „Sunce“
- od 2. 6. do 4. 7. 2000. liječnik hitne medicinske pomoći, Dom zdravlja Umag

Obrazovanje

- specijalizacija iz radiologije 2009.-2013., specijalistički ispit položen 21. 5. 2013., specijalist radiologije
- pripravnički staž 1998.-1999., državni ispit položen 16. 2. 2000.
- Studij medicine 1992.-1998., Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, diplomirala 27. 10. 1998., doktor medicine

Popis objavljenih stručnih i znanstvenih radova te poglavlja u knjigama

Radovi indeksirani u bazi Current Contents (CC):

1. Matana Kaštelan Z, Brumini I, Poropat G, Tkalčić L, Grubešić T, Miletić D. Pancreatic Iodine Density and Fat Fraction on Dual-Energy Computed Tomography in Acute Pancreatitis. *Diagnostics* (Basel) 2024;14:955.
2. Tkalčić L, Matana Kaštelan Z, Grubešić, T, Mijandrušić Sinčić, B, Milić, S, Miletić D. MR enterocolonography in patients with Crohn's disease and healthy volunteers – Do we achieve diagnostic bowel distension? *European Journal of Radiology* 2020;129:109100.
3. Zaninović Jurjević T, Dvornik Š, Kovačić S, Matana Kaštelan Z, Brumini G, Matana A et al. A simple prognostic model for assessing in-hospital mortality risk in patients with acutely decompensated heart failure. *Acta Clin Belg* 2019;74:102-9.
4. Matana A, Zaninović Jurjević T, Matana Kaštelan Z. Can the difference in serum concentration of urea and cystatin C be used in diagnosis and prognosis of heart failure? *Med Hypotheses* 2014;83:401-3.
5. Brusić SK, Pušić M, Cvjetković N, Karnjuš R, Čandrlić B, Kukuljan M, Kaštelan ZM, Miletić D. Osteosarcoma of the mastoid process following radiation therapy of mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland-a case report. *Coll Antropol* 2012; 36(Suppl 2):223-5.
6. Čandrlić B, Pušić M, Kukuljan M, Cvjetković N, Matana Z, Miletić D. Patient with lingual thyroid and squamous cell carcinoma of the tongue base- case report. *Coll Antropol* 2012; 36(Suppl 2):227-9.
7. Matana A, Žagar D, Matana Kaštelan Z. Rare Case of Large Double Perforated Anterior Mitral Leaflet Pseudoaneurysm in a Patient with Aortic Valve Endocarditis. *Ultraschall Med* 2011;32:119-22.
8. Matana A, Zaputović L, Lučin K, Matana Kaštelan Z. Persistent and progressive ST segment elevation caused by myocardial metastasis. *Tumori* 2006;92:452-4.
9. Matana A, Zaputović L, Šimić O, Matana Kaštelan Z. The protective effect of mitral stenosis on the embolization of a free-floating left atrial myxoma. *Eur J Echocardiography* 2006;7:322-5.
10. Matana A, Zaputović L, Mavrić Ž, Matana Kaštelan Z, Romano S, Zaninović-Jurjević T. Permanent left atrial electromechanical dissociation after conversion of atrial fibrillation in a patient with interatrial block. *PACE* 2004;27:1158-60.
11. Matana A, Goldner V, Stanić K, Mavrić Ž, Zaputović L, Matana Z. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *PACE* 2000;23:416-8.

Radovi indeksirani u bazi Web of Science Core Collection (WoSCC):

1. Bukovica Petrc A, Salopek T, Skočilić I, Zahirovic D, Orlic L, Bubic I, Matana Kaštelan Z, Francetic S, Lisica K, Mikolasevic I. The Use of Liver Support System Devices in Acute Liver Failure as a Consequence of Metastatic Melanoma in the Liver: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* (2025) 18 (1): 7-14.

2. Dodig D, Matana Kaštelan Z, Bartolović N, Jurković S, Miletić D, Rumboldt Z. Virtual monoenergetic dual-energy CT reconstructions at 80 keV are optimal non-contrast CT technique for early stroke detection. *Neuroradiol J* 2022;35:337-345.
3. Dodig D, Kovačić S, Matana Kaštelan Z, Žuža I, Benić F, Jurković S et al. Comparing image quality of single- and dual-energy computed tomography of the brain. *Neuroradiol J* 2020;33:259-66.

Radovi indeksirani u bazi Scopus:

1. Turić A, Ostojić L, Grbić L, Bačić Đ, Matana Kaštelan Z, Valković Zujić P. Splenic Artery Rupture: A Comprehensive Review of Clinical Presentation, Diagnosis and Management – A Case Report. *Medicina Fluminensis* 2025;61:208-13.
2. Sabol M, Matana Kaštelan Z, Grubešić T, Petrović N, Miletić D. Koštica trešnje kao uzrok ileusa kod stenoziirajućeg karcinoma kolona – prikaz slučaja. *Medicina Fluminensis* 2024;60:121-5.
3. Morić N, Mijandrušić-Sinčić B, Milić S, Fučkar Čupić D, Matana Kaštelan Z, Miletić D. Ekstenzija hepatocelularnog karcinoma u donju šuplju venu i desni atrij: prikaz slučaja. *Medicina Fluminensis* 2022;58:165-70.
4. Petrović N, Matana Kaštelan Z, Grubešić T, Miletić D. Magnetska rezonancija i kompjutorizirana tomografija u dijagnostici cističnih lezija gušterače. *Medicina Fluminensis* 2020;56:129-36.
5. Grubešić T, Matana Kaštelan Z, Budiselić B, Miletić D. Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija u dijagnostici lezija nadbubrežnih žlijezda. *Medicina Fluminensis* 2017;53:16-26.
6. Matana Kaštelan Z, Grubešić T, Budiselić B, Milić S, Štimac D, Miletić D. Metastaza hepatocelularnog karcinoma u sakrum–jedina manifestacija bolesti. *Medicina Fluminensis* 2016;52:244-8.
7. Nadarević T, Grubešić T, Matana Kaštelan Z, Valković Zujić P, Zelić M, Miletić D. Uloga kompjutorizirane tomografije u dijagnostici akutnog abdomena. *Medicina Fluminensis* 2016;52:116-24.

Poglavlja u knjizi:

1. Miletić D, Matana Kaštelan Z, Grubešić T. Gastrointestinalni sustav. U: Miletić D (ur). *Osnove kliničke radiologije*. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, 2022;83-121.
2. Miletić D, Žuža I, Grubešić T, Dodig D, Matana Kaštelan Z. Urogenitalni sustav. U: Miletić D (ur). *Osnove kliničke radiologije*. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet. 2022;207-30.