



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

«Παγκρεατίτιδα: Διάγνωση και θεραπευτικά προβλήματα»

Μαργαρίτα Κίτσανού

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Α΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

«Παγκρεατίτιδα: Διάγνωση και θεραπευτικά προβλήματα»

Μαργαρίτα Κίτσανού

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/ /32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης της κ. Κιτσανού Μαργαρίτας: 6-4-1999

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 380^α/18-5-1999

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Κωνσταντόπουλος Σταύρος, Καθηγητής Παθολογίας-Πνευμονολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Γουδέβενος Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 1-3-2000

«Παγκρεατίτιδα: διάγνωση επιπλοκές και θεραπευτικά προβλήματα»

Ημερομηνία ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 664^α/23-6-2009

Επιβλέπων

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Χριστοδούλου Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Λέκτορας Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 796^α/29-3-2008

Τσιάνος Επαμεινώνδας	ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Χρήστου Λεωνίδα	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Τσιάρα Σταυρούλα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Χριστοδούλου Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Καλαμπόκης Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Κατσάνος Κωνσταντίνος	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.
Μπαλταγιάννης Γεράσιμος	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 23-6-2017

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηγάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος


ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Στο σύζυγό μου

στα παιδιά μου

Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Την επίβλεψη και άμεση καθοδήγησή της είχε ο Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Επαμεινώνδας Τσιάνος.

Η καθοδήγησή του διαδραμάτισε σπουδαίο και καταλυτικό ρόλο στην εξέλιξή μου στην παθολογία και γενικότερα στη σταδιοδρομία μου. Με την υπομονή που τον διακρίνει με καθοδήγησε στα βήματα της καριέρας μου. Τον ευχαριστώ πολύ για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου και τον χρόνο που μου αφιέρωσε στην προσπάθειά του να με μυήσει στη Γαστρεντερολογία και την Παθολογία.

Με την στάση του εξακολουθεί να με επηρεάζει σε θέματα που αφορούν την επιστημονική μου γνώση, τον τρόπο αντιμετώπισης προβλημάτων που αφορούν την ιατρική όσο και την καθημερινότητα στις δύσκολες στιγμές. Το αμέριστο ενδιαφέρον του και η συνεχής του συμπαράσταση αποτελούν για μένα εξαιρετική τιμή.

Ευχαριστώ επίσης τους εκλεκτούς συναέλφους και συνεργάτες Δημήτριο Χριστοδούλου Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας και Γεράσιμο Μπαλνταγιάννη Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας για την πολύτιμη συνεργασία και βοήθειά τους.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στους συνεργάτες μου στην Α΄ Παθολογική Κλινική του ΠΓΝΙ για την βοήθειά τους κατά την διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στο συνάδελφο Κ. Κατσάνο του οποίου η συμβολή ήταν καθοριστική στην ανάλυση των δεδομένων.

Ευχαριστώ θερμά την κυρία Αφροδίτη Κατσαράκη στατικό του ΠΓΝΙ για την πολύτιμη βοήθεια στην επεξεργασία και την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων όπως επίσης και την κυρία Νίκη Κοντοδήμου για την βοήθειά της στην φυγοκέντρηση των δειγμάτων.

Τέλος, δεν θα πρέπει να παραλείψω να ευχαριστήσω όλους εκείνους τους ασθενείς που αφιψώνοντας την ταλαιπωρία προσέρχονταν με προθυμία για μελέτη.

Κιτσανού Μαργαρίτα

Γιάννενα 2017

Οξεία παγκρεατίτιδα
Διάγνωση και θεραπευτικά προβλήματα
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

(1) Ανατομία παγκρέατος	σελ.: 19
1.1 Παγκρεατικό υγρό	σελ.: 19
1.2 Τα ένζυμα	σελ.: 22
(2) Φυσιολογία παγκρέατος	σελ.: 25
2.1 Ρύθμιση της σύνθεσης των παγκρεατικών ενζύμων	σελ.: 28
2.2 Πεπτίδια και ορμόνες της παγκρεατικής λειτουργίας	σελ.: 28
2.3 Νησίδια Langerhans – Αδενοκυψέλες	σελ.: 35
2.4 Η δράση του νευρικού συστήματος	σελ.: 37
2.5 Φάσεις της παγκρεατικής έκκρισης	σελ.: 38
2.6 Παλίνδρομη αλληλορύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης	σελ.:39
2.7 Κυτταρικοί υποδοχείς	σελ.: 42
(3) Οξεία παγκρεατίτιδα	σελ.: 43
Α.Κλινικές Εκδηλώσεις	σελ.: 43
3.1 Επιδημιολογία – αιτιολογία	σελ.: 43
3.2 Παθογένεια	σελ.: 46
3.3 Κλινικό φάσμα	σελ.: 49
3.4 Διάγνωση	σελ.: 50
3.4.1 Κλινικά σημεία και συμπτώματα	σελ.: 50
3.4.2 Φυσική εξέταση	σελ.: 52
Β.Εργαστηριακές Εξετάσεις	σελ.: 54
3.5 Ένζυμα	σελ.: 54
3.6 Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις-CRP	σελ.: 58
Γ. Απεικονιστικές μεθόδοι	σελ.: 60
3.7 Κριτήρια για τον προσδιορισμό της βαρύτητας προσβολής οξείας παγκρεατίτιδος	σελ.: 66
Ε. Επιπλοκές	σελ.: 73
3.8 Τοπικές επιπλοκές	σελ.: 73
3.9 Συστηματικές επιπλοκές	σελ.: 77
(4) Οι κυτταροκίνες ως δείκτες πρόγνωσης και εκτίμησης	σελ.: 84

της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας.	
(5) Ο ρόλος της PMN ελαστάσης στην παγκρεατίτιδα	σελ.: 88
(6) Θεραπεία οξείας παγκρεατίτιδας	σελ.: 94
(7) Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας	σελ.: 103
Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ.: 107
Εισαγωγή –Σκοπός της μελέτης	σελ.: 109
(1) Ασθενείς-Μέθοδος	σελ.: 111
(2) Αποτελέσματα	σελ.: 115
(3) Συζήτηση	σελ.: 125
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.: 129
SUMMARY	σελ.: 131
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.: 133
Ε. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	σελ.: 149
1. Πρωτόκολλο έρευνας	σελ.: 151
2. Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη-Κριτήρια Ranson	σελ.: 158
3. Κριτήρια Apache II	σελ.: 159
4. Πίνακας κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων	σελ.: 161

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας είναι μικτός αδένας βάρους 100-150 γραμμαρίων περίπου. Η ενδοκρινής μοίρα εντοπίζεται στα νησίδια του Langerhans που κατέχουν μόνο το 2% της μάζας του αδένα¹ και αποτελούνται από τα κύτταρα A, B, D και PP που εκκρίνουν αντίστοιχα το γλουκαγόνο, την ινσουλίνη, την σωματοστατίνη και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο. Η εξωκρινής μοίρα κατέχει το 85% και αποτελείται από τις αδενοκυψέλες και τους εκφορητικούς πόρους, που παροχετεύουν την παγκρεατική έκκριση προς τον κύριο ή και τον επικουρικό παγκρεατικό πόρο.

Ο κύριος παγκρεατικός πόρος εκβάλλει μαζί με τον χοληδόχο πόρο στο φύμα του Vater στο δωδεκαδάκτυλο. Η διάμετρος του χοληδόχου πόρου είναι τριπλάσια εκείνης του παγκρεατικού πόρου. Αντίθετα η ενδοαυλική πίεση του παγκρεατικού πόρου είναι σημαντικά υψηλότερη της πίεσης του χοληδόχου πόρου. Η λειτουργική μονάδα του εξωκρινούς παγκρέατος αποτελείται από την αδενοκυψέλη και τον σύστοιχο εκφορητικό πόρο. Τα κύτταρα των αδενοκυψελών έχουν πυραμοειδή εμφάνιση και εκκρίνουν στον αυλό της αδενοκυψέλης τα παγκρεατικά ένζυμα. Τα κύτταρα των εκφορητικών πόρων έχουν κυβοειδή εμφάνιση και εκτείνονται μέχρι τον αυλό της αδενοκυψέλης, με τον οποίο συνδέονται με τα κεντροκυψελιδικά κύτταρα, που βρίσκονται μεταξύ της αδενοκυψέλης και του σύστοιχου εκφορητικού πόρου. Τα κύτταρα των πόρων παράγουν υδατικό διάλυμα ηλεκτρολυτών και βλέννη. Τα κεντροκυψελιδικά κύτταρα ρυθμίζουν την παγκρεατική έκκριση και την λειτουργία των νησιδίων.²

Το φλεβικό αίμα, που προέρχεται από τα νησίδια του Langerhans, διέρχεται από τις λειτουργικές μονάδες του εξωκρινούς παγκρέατος πριν επιστρέψει στην συστηματική κυκλοφορία.

Οι ορμόνες των νησιδίων διαχέονται στις συρρέουσες αδενοκυψέλες δια μέσου του πυλαίου συστήματος (νησιδιο-κυψελιδικός άξονας)^{3,4,5,6,7,8}.

1.1 ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΥΓΡΟ

Το παγκρεατικό υγρό είναι αχρουνό, διαυγές, αλκαλικό (pH 7-9), ισότονο, με το πλάσμα. Ο ρυθμός έκκρισης αυξάνει από 0,1 L/h σε κατάσταση ηρεμίας σε 0,5 L/h κατά τη διάρκεια διέγερσης. Η ταχύτητα ροής του παγκρεατικού υγρού είναι πολλαπλάσια της ταχύτητας ροής της χολής. Αυτό αποτελεί προστατευτικό μηχανισμό πρόληψης οξείας παγκρεατίτιδας. Ο συνολικός όγκος του παγκρεατικού υγρού, που εκκρίνεται ημερησίως, κυμαίνεται από 1-1,5 L. Η ωσμωτικότητα του παγκρεατικού υγρού είναι ανεξάρτητη του ρυθμού έκκρισης. Το παγκρεατικό υγρό αποτελείται από νερό,

ηλεκτρολύτες και πρωτεΐνες (ένζυμα). Οι ηλεκτρολύτες του παγκρεατικού υγρού περιλαμβάνουν τα κατιόντα Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} και ίχνη Zn^{2+} .

Η αναλογία των κατιόντων είναι σταθερή και παρόμοια με εκείνη του πλάσματος. Τα κυριότερα ανιόντα είναι το Cl^- και τα HCO_3^- . Οι συγκεντρώσεις ποικίλλουν, αλλά εξαρτώνται η μία από την άλλη με σχετικά ψηλότερη την συγκέντρωση των HCO_3^- , ενώ η ολική συγκέντρωση τους παραμένει σταθερά. Όταν τα διττανθρακικά του πλάσματος αυξάνουν στην μεταβολική αλκάλωση, ή μειώνονται στην μεταβολική οξέωση τα διττανθρακικά του παγκρεατικού υγρού υφίστανται ανάλογες μεταβολές. Επίσης υπάρχει διάσταση μεταξύ του ρυθμού έκκρισης και της συγκέντρωσης των διττανθρακικών σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα στην οποία η συγκέντρωση των διττανθρακικών είναι χαμηλή σε υψηλούς ρυθμούς έκκρισης. Η συγκέντρωση των διττανθρακικών του παγκρεατικού υγρού του ανθρώπου παρουσιάζει μείωση σε παρατεταμένη διέγερση, αλλά ο όγκος και ο ρυθμός έκκρισης δεν επηρεάζονται.

Η διενέργεια, κατά την ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ECP), της άμεσης λειτουργικής παγκρεατικής δοκιμασίας με σεκρετίνη και η λήψη καθαρού παγκρεατικού υγρού έχει μεγάλη χρησιμότητα⁹, επειδή τα λειτουργικά ευρήματα σχετίζονται με τις μορφολογικές μεταβολές της ERCP. Σήμερα είναι καλά τεκμηριωμένο, ότι η απόφραξη του παγκρεατικού πόρου είναι επιβαρυντικός παράγοντας στην εμφάνιση της χρόνιας αλκοολικής παγκρεατίτιδας¹⁰.

Επίσης τα ευρήματα δείχνουν, ότι ανατομικές βλάβες στους παγκρεατικούς πόρους και παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζεται σε μερικούς ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου¹¹, ενώ ουραιμικοί ασθενείς σε πρόγραμμα χρόνιας αιμοδιύλισης εμφανίζουν επιδείνωση της παγκρεατικής λειτουργίας¹². Ο Bozkurt και συνεργάτες¹³ έδειξαν ότι μετά την αποδρομή της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, οι ασθενείς παρουσίασαν παγκρεατική ανεπάρκεια διαφορετικού βαθμού και μόνο το 16% επέστρεψε στο φυσιολογικό μετά 1 χρόνο. Τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων εκ κρίνουν παγκρεατικό υγρό με υψηλή συγκέντρωση διττανθρακικών. Η έκκριση των κυττάρων είναι προφανώς αυτόματη, αλλά επίσης διεγείρεται από τη σεκρετίνη. Η διέγερση της έκκρισης δραστηριοποιείται με την αδενοκυκλάση που αυξάνει το κυκλικό αδενοσινομονοφωσφορικό οξύ (c-AMP) στα κύτταρα των πόρων. Ο μηχανισμός με τον οποίο το cAMP αυξάνει την έκκριση των διττανθρακικών, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ενός διαύλου Cl^- στην κυτταρική μεμβράνη προς τον αυλό του παγκρεατικού πόρου. Η ενεργοποίηση οδηγεί στην έκκριση Cl^- στον αυλό. Τα αυξημένα ιόντα Cl^- στον αυλό του πόρου συνδέονται με αντιμεταφορέα Cl^- με HCO_3^- , που έχει σαν αποτέλεσμα την ανταλλαγή του Cl^- με HCO_3^- . Στην βασικοπλάγια μεμβράνη των κυττάρων του πόρου υπάρχει αντλία Na^+/K^+

ΑΤΡάσης. Το c-AMP ρυθμίζει και τον δίαυλο K^+ , που βρίσκεται στην βασικοπλαγία μεμβράνη του κυττάρου.

Το προαναφερθέν σύστημα αντλιών και διαύλων συμβάλλει στην παραγωγή διττανθρακικών στους παγκρεατικούς πόρους και την διατήρηση του ενδοκυττάρου pH.

Η αλληλεπίδραση σε κυτταρικό επίπεδο¹⁴ κατά τη διάρκεια της συγχρόνου διέγερσης αδενοκυψελών και παγκρεατικών πόρων έχει ως εξής:

1. Η διέγερση με CCK των πυραμοειδών κυττάρων προκαλεί εξωκύτωση των ζυμογόνων κοκκίων και απελευθέρωση του όξινου περιεχομένου στο αυλό των αδενοκυψελών.
2. Η διεγερμένη έκκριση των διττανθρακικών από την σεκρετίνη από τα κύτταρα των πόρων εξουδετερώνει το pH των προϊόντων της εξωκύτωσης και συμβάλλει στην διαλυτότητα.
3. Η έκκριση του παγκρεατικού υγρού με αυξημένη διαλυτότητα στους πόρους διευκολύνει τη ροή του παγκρεατικού υγρού.
4. Η αλκαλοποίηση του αυλού των αδενοκυψελών συμβάλλει στην ενδοκύτωση και την επανάκτηση των μεμβρανών των ζυμογόνων κοκκίων μετά την έκκριση των παγκρεατικών προενζύμων.
5. Η CCK δρώντας διαμέσου αύξησης του ενδοκυττάρου Ca^{2+} επιτείνει έμμεσα την δράση της σεκρετίνης.

Τα κύτταρα, που εκκρίνουν διαττανθρακικά μεταφέρουν Na^+ από το πλάσμα στον αυλό των πόρων και το ανταλλάσσουν με ισόποσο H^+ στο πλάσμα, καθώς το H^+ εισέρχεται στο πλάσμα, αντιδρά με τα κατιόντα HCO_3^- και απελευθερώνεται διοξείδιο του άνθρακα. Η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα αυξάνεται στα τριχοειδή του παγκρέατος. Το διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται μέσα στα κύτταρα και αποτελεί την κύρια πηγή από όπου παράγονται τα διαττανθρακικά του παγκρεατικού υγρού. Η μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε διττανθρακικά καταλύεται με το ένζυμο καρβονική ανυδράση και η έκκριση υγρού που περιέχει διττανθρακικά, αναστέλλεται με την ακεταζολαμίδα, που είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης.

Η συγκέντρωση του Na^+ μέσα στα κύτταρα είναι χαμηλή και επομένως είναι απαραίτητη αντλία για την μετακίνηση του στον περικυτταρικό χώρο. Η αντλία του Na^+ χρησιμοποιεί ενέργεια, που προέρχεται από το ATP και μπορεί να ανασταλλεί με την ουαβαΐνη ή άλλους αναστολείς της K^+ / Na^+ ΑΤΡάσης. Επίσης η έξοδος του H^+ από το κύτταρο απαιτεί ενέργεια, που λαμβάνεται από την ΑΤΡάση και η έξοδος του H^+ από το κύτταρο συνδέεται με τη είσοδο Na^+ στο κύτταρο.

Το K^+ πρέπει να συσσωρεύεται μέσα στο κύτταρο και αυτό γίνεται ενεργητικά με ανταλλαγή με Na^+ . Πρέπει να σημειωθεί ότι η ποσότητα των HCO_3^- που εκκρίνεται από το πάγκρεας είναι περίπου ίση με εκείνη του H^+ , που εκκρίνεται από τον στόμαχο με αποτέλεσμα το pH να είναι σταθερό.

1.2 ΤΑ ENZYMA

Τα ένζυμα (**πίνακας 1**) του παγκρεατικού υγρού είναι πρωτεολυτικά ένζυμα, γλυκολυτικά, λιπολυτικά και νουκλεολυτικά ένζυμα. Η έκκριση των ενζύμων προσθέτει μικρό όγκο στο παγκρεατικό υγρό, αλλά το περισσότερο ασβέστιο του παγκρεατικού υγρού συνοδεύει τα ένζυμα. Τα ένζυμα που δυνητικά μπορούν να προκαλέσουν παγκρεατική αυτοπεψία, αποθηκεύονται στο πάγκρεας και εκκρίνονται στους παγκρεατικούς πόρους υπό μορφή ανενεργών προενζύμων. Η ενεργοποίηση αυτών των προενζύμων λαμβάνει χώρα στον αυλό του εντέρου, όπου η εντεροκινάση, μία πεπτιδάση από την ψηκτροειδή παρυφή του εντέρου ενεργοποιεί το θρυψινογόνο, αποσπώντας υδρολυτικά το N^- τελικό τμήμα του μορίου του. Η ενεργός μορφή της θρυψίνης προκαλεί ενεργοποίηση των άλλων ανενεργών προενζύμων.

Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι χρόνια ενδοπεριτοναϊκή έγχυση της βακτηριδιακής ενδοτοξίνης λιποπολυσακχαρίδης (LPS) προκαλεί ιστικές βλάβες και επιδείνωση της παγκρεατικής λειτουργίας, που αφορά την έκκριση πρωτεΐνης.¹⁵ Ηλεκτροφόρηση καθαρού παγκρεατικού υγρού έδειξε αξιοσημείωτη μείωση των παγκρεατικών ενζύμων θρυψίνης, χυμοθρυψίνης και αμυλάσης.

Ασθενείς με ολική γαστρεκτομή μπορεί να εμφανίσουν παγκρεατική ανεπάρκεια¹⁶ και απώλεια βάρους. Η παγκρεατική ανεπάρκεια αφορά την μείωση της θρυψίνης, χυμοθρυψίνης και αμυλάσης. Η βασική τιμή της γαστρίνης και τα μεταγευματικά επίπεδά της βρέθηκαν ελαττωμένα. Οι ασθενείς αυτοί με παγκρεατική ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν παγκρεατικά ένζυμα.

Πίνακας 1: Ένζυμα παγκρεατικής έκκρισης.

Λιπολυτικά	Πρωτεολυτικά	Νουκλεάσες
Λιπάση	Θρυψίνη	Δεσοξυριβοζονουκλεάση (DNAάση)
Καρβοξυλεστεράση	Χυμοθρυψίνη	Ριβοζονουκλεάση (RNAάση)
Φωσφολιπάση A2	Ελαστάση	<u>Άλλα ένζυμα</u>
<u>Γλυκολυτικά</u>	Κορβοξυπεπτιδάση A	Συλλιπάση
α-αμυλάση	Κορβοξυπεπτιδάση B	Αναστολείς θρυψίνης
		Πεπτιδίο γ

Γλυκολυτικά ένζυμα – Αμυλάση

Η αμυλάση ανήκει στα γλυκολυτικά ένζυμα, η οποία στον άνθρωπο εκκρίνεται από τους σιελογόνους αδένες και το πάγκρεας σε ενεργό μορφή. Η ποσότητα της αμυλάσης στο παγκρεατικό υγρό είναι μικρή, αλλά η ενζυμική δραστηριότητα μεγάλη. Η αμυλάση διασπά τους 1,4-γλυκοσιδικούς δεσμούς του αμύλου και του γλυκογόνου των τροφών με αποτέλεσμα την παραγωγή μαλτόζης, μαλτοτριόζης και δεξτρινών. Σε αντίθεση με την σιαλική αμυλάση, η παγκρεατική αμυλάση διασπά και το άμυλο των υδατανθράκων στις νωπές τροφές.

Η αμυλάση φυσιολογικά ανευρίσκεται σε μικρή συγκέντρωση στο αίμα και τα ούρα του ανθρώπου. Η τιμή της όμως αυξάνει σημαντικά στην οξεία παγκρεατίτιδα.

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι, η ωθηκεκτομή συνοδεύεται με αύξηση της έκκρισης της παγκρεατικής αμυλάσης μετά διέγερση με CCK, ενώ η χορήγηση οιστραδιόλης συνοδεύεται με ελάττωση της έκκρισης που είναι δόσοεξαρτώμενη¹⁷.

Η ίδια μελέτη έδειξε ότι η ωθηκεκτομή συνοδεύεται με αύξηση των υποδοχέων της CCK, ενώ αντίθετα η χορήγηση οιστραδιόλης συνοδεύεται με μείωση των υποδοχέων, χωρίς επηρεασμό της δεσμευτικής ικανότητας. Η αποτελεσματικότητα της οιστραδιόλης να ελαττώνει την παγκρεατική έκκριση γίνεται εκτός από την μείωση των υποδοχέων της CCK στα πυραμοειδή κύτταρα και με την αύξηση της έκφρασης της α-υποομάδας της πρωτεΐνης άλφα.¹⁷

Λιπολυτικά ένζυμα – Λιπάσες

Το πάγκρεας εκκρίνει τρεις λιπάσες:

1. Την παγκρεατική λιπάση, που είναι υδρολάση της τριακυλογλυκερόλης και υδρολύει τα τριγλυκερίδια σε ένα 2-μονογλυκερίδιο και δύο ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η δράση της εκδηλώνεται σε λίπη, τα οποία έχουν υποστεί γαλακτωματοποίηση. Η λιπάση δρα στα χυλομικρά, που είναι καλυμμένα με χολικά άλατα, σε συνέργεια με την συλλιπάση (colipase), η οποία εκκρίνεται υπό ανενεργό μορφή και ενεργοποιείται από την θρυψίνη σε pH που κυμαίνεται από 7.0-9.0.

2. Η καρβοξυλεστεράση έχει ειδικότητα να υδρολύει τους εστέρες της χοληστερόλης και τους εστέρες λιποδιαλυτών βιταμινών. Τα χολικά οξέα είναι επίσης απαραίτητα για την πλήρη δραστηριότητα του ενζύμου σε pH 8.0. Η καρβοξυλεστεράση διασπά τους εστέρες της χοληστερόλης σε χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα.

3. Η φωσφολιπάση A2 εκκρίνεται ως προένζυμο προφωσφολιπάση A2 και ενεργοποιείται από την θρυψίνη. Το ένζυμο δράστη λεκιθίνη και την μετατρέπει σε λυσολεκιθίνη, με απόσπαση ενός λιπαρού οξέος από το μόριο της. Η λυσολεκιθίνη έχει τοξική δράση τις κυτταρικές μεμβράνες και θεωρείται ότι συμμετέχει στην πρόκληση της οξείας παγκρεατίτιδας.

Εκτός από το πάγκρεας λιπολυτικά ένζυμα ανευρίσκονται στο σίελο και το γαστρικό υγρό. Η σιελική και γαστρική λιπάση χρησιμεύουν για την δημιουργία και σταθεροποίηση σε γαλάκτωμα του λίπους της τροφής, όταν είναι στο στόμαχο.

Πρωτεολυτικά ένζυμα -Πρωτεάσες

Τα πρωτεολυτικά ένζυμα, ανευρίσκονται, ως ανενεργά προένζυμα περιλαμβάνουν το θρυψινογόνο (3 ισoenζυμα), το χυμοθρυψινογόνο (2 ισoenζυμα), τις προκαρβοξυπεπτιδάσες A και B (4 ισoenζυμα) και τις προελαστάσες (2 ισoenζυμα). Τα πρωτεολυτικά ένζυμα φυσιολογικά αποκτούν την ενζυμική τους δραστηριότητα στο περιβάλλον του εντέρου και μετατρέπονται σε θρυψίνη, χυμοθρυψίνη, καρβοξυπεπτιδάση A και B και ελαστάση. Η θρυψίνη, χυμοθρυψίνη και η ελαστάση διασπούν ειδικούς πεπτιδικούς δεσμούς, που γειτονεύουν με ορισμένα απαραίτητα αμινοξέα και είναι ενδοπεπτιδάσες, οι οποίες διασπούν τα πολυπεπτίδια σε μικρότερα πεπτίδια. Η καρβοξυπεπτιδάση A και B διασπούν πεπτιδικούς δεσμούς του τελικού καρβοξυλίου των άκρων της αλυσού των πολυπεπτιδίων της πρωτεΐνης και είναι εξωπεπτιδάσες.

Τα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρεατικού υγρού με την πεψίνη του στομάχου διασπούν τα λευκώματα σε ολιγοπεπτίδια και αμινοξέα.

Τα ολιγοπεπτίδια διασπώνται από τις πεπτιδάσες της ψηκτροειδούς παρυφής και τα προϊόντα διάσπασης απορροφώνται από τον εντερικό βλεννογόνο.

Η ενδοαυλική ενεργοποίηση του θρυψινογόνου γίνεται στο δωδεκαδάκτυλο με την δράση της εντεροκινάσης. Η εντεροκινάση περιέχει 41% πολυσακχαρίδες, που την προφυλάσσουν από πιθανή διάσπαση, πριν επιτελέσει την δράση της. Η εντεροκινάση παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου εκκρίνεται στον αυλό, όπου αναμειγνύεται με το εντερικό περιεχόμενο. Η εντεροκινάση είναι ειδική στην ενεργοποίηση ης θρυψίνης και αφού επιτελέσει την φυσιολογική της λειτουργία καταστρέφεται από τα βακτηρίδια του εντέρου. Σε pH 6,0-9,0 καταλύει την μετατροπή του θρυψινογόνου σε ένα ποσοστό σε θρυψίνη. Η θρυψίνη ενεργοποιεί το υπόλοιπο θρυψινογόνο, χυμοθρυψινογόνο, προφωσφολιπάσες και όλα τα άλλα προένζυμα του παγκρέατος. Πρέπει να τονισθεί ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρέατος έχουν την

ικανότητα πρωτεϊνικής πέψης χωρίς να είναι απαραίτητη η προηγούμενη καταλυτική δράση της γαστρικής πεψίνης.

Η ελαστάση διασπά την ελασίνη του ελαστικού ιστού, την αιμοσφαιρίνη, το ινώδες και την καζεΐνη.

Τέλος πρέπει να αναφερθούν τα ένζυμα ριβοζονουκλεάση και δεσοξυριβοζονουκλεάση, που διασπούν το RNA και DNA αντίστοιχα στα νουκλεοτίδια.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Τα παγκρεατικά ένζυμα και οι υδρολάσεις των λυσοσωμάτων συντίθενται στα ριβοσώματα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και μεταναστεύουν στη συσκευή του Colgi, όπου τα ένζυμα των λυσοσωμάτων (υδρολάσεις) περιβάλλονται από μεμβράνη και σχηματίζουν τα λυσοσώματα. Τα παγκρεατικά προένζυμα επίσης περιβάλλονται από άλλη μεμβράνη και σχηματίζουν τα ζυμογόνα κοκκία. Αυτός είναι ο τρόπος, με τον οποίο γίνεται ο διαχωρισμός των λυσοσωμάτων από τα ζυμογόνα κοκκία.

Τα πυραμοειδή κύτταρα των αδενοκυψελών είναι αδενικά επιθηλιακά κύτταρα, στα οποία τα εκκριτικά (ζυμογόνα) κοκκία υφίστανται μετακίνηση και σύντηξη της μεμβράνης με την κορυφαία μεμβράνη και τελικά την έκκριση με την επίδραση των εκκριτογόνων ερεθισμάτων. Η μετεκίνηση των ζυμογόνων κοκκίων γίνεται με διεύθυνση προς την κορυφαία μεμβράνη του κυττάρου. Η αναγνώριση της θέσης της κυτταρικής μεμβράνης, στην οποία θα γίνει η σύντηξη του ζυμογόνου κοκκίου και η θέση του διαχωρισμού της μεμβράνης που θα επακολουθήσει κατά την διάρκεια της έκκρισης και οι μηχανισμοί της μετακίνησης, της αναγνώρισης της θέσεως σύντηξης και του διαχωρισμού κατά την έκκριση είναι αντικείμενο μελέτης. Η συμβολή του γουανοσίντριφωσφορικού οξέος (GTP) στην μεταφορά των κοκκίων μεταξύ των ενδοκυττάρων διαμερισμάτων και στη διευκόλυνση της εξωκύτωσης έχει διερευνηθεί.¹⁸ Επίσης είναι γνωστό ότι, η Brefeldin A¹⁹ αναστέλλει την έξοδο των πρωτεϊνών (ένζυμα, υδρολάσεις λυσοσώματα) από το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (ΑΕΔ) και την είσοδο στη συσκευή του Colgi, τον διαχωρισμό, την έξοδο από την συσκευή του Colgi, τον σχηματισμό και την συγκέντρωση των ζυμογόνων κοκκίων την σύντηξη και την εξωκυττάρωση, η οποία αποτελεί την εργασία της έκκρισης των ζυμογόνων κοκκίων στον αυλό των αδενοκυψελών. Πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης βρέθηκαν στα ζυμογόνα κοκκία που υπέστησαν εξωκύτωση. Η ανεύρεση πρωτεϊνών της ενδοαυλικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης στα εκκριτικά (ζυμογόνα) κοκκία, η οποία ακολουθεί την

εξωκύττωση, δείχνει ότι, τα εκκριτικά κοκκία διέρχονται δια μέσου της κορυφαίας μεμβράνης του κυττάρου.

Πειραματικά δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι φωσφατάσες 1 και 2β και η καλμοντουλίνη παίζουν βασικό ρόλο στη διέγερση της εξωκρινούς παγκρεατικής έκκρισης με την απελευθέρωση Ca^{2+} ή με το cAMP.²⁰ Η αρχική απελευθέρωση των ιόντων Ca^{2+} γίνεται από τα αποθέματα του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} δια μέσου της πλαγιοβασικής μεμβράνης.²¹ Κατά τη φάση αυτή, η αντίδραση που εξαρτάται από τους αγωνιστές του Ca^{2+} σχετίζεται με την είσοδο του εξωκυτταρίου ασβεστίου.

Η ρύθμιση της εξωκύττωσης στα πυραμοειδή εκκριτικά κύτταρα γίνεται με φωσφορυλίωση/αποφωσφορυλίωση μιας πρωτεΐνης MB 45000 Dalton, της πρωτεΐνης P45²². Τα ιόντα Ca^{2+} και το γουανοσινοτριφωσφορικό οξύ (GTP) τα οποία διεγείρουν επίσης και την φωσφορυλίωση. Η δράση του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} αρχίζει από τον εκκριτικό πόλο του κυττάρου²³ πριν να διασπαρεί σ' όλο το κύτταρο²³. Η δράση του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} που προάγει την εξωκύττωση των προενζύμων σχετίζεται με την έκκριση του παγκρεατικού υγρού (δια μέσου εξαρτώμενου Ca^{2+} -από διαύλου χλωρίου Cl^-) από το επιθήλιο των πόρων. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό όχι μόνο για την σύγχρονη έκκριση των προενζύμων και του παγκρεατικού υγρού και την διαλυτότητα των πρωτεϊνών, αλλά και την εξουδετέρωση του όξινου ενδοαυλικού pH των αδενοκυψελών κατά την εξωκύττωση. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ενδοαυλικό pH των αδενοκυψελών του παγκρέατος ρυθμίζει την ενδοκύττωση και όχι την εξωκύττωση²⁴. Η αλκαλοποίηση του αυλού είναι προϋπόθεση για την επαναπρόσληψη των μεμβρανών της εξωκύττωσης με μηχανισμό πρόσληψης φυσαλλίδων από τα κύτταρα. Το περιεχόμενο των φυσαλλίδων ενδοκύττωσης μεταφέρονται είτε στη συσκευή του Colgi, είτε στα λυσοσώματα, όπου υφίστανται ενδοκυτταρική πέψη. Η αλληλεπίδραση οξέος-βάσεος στον αυλό των αδενοκυψελών παρέχει μία νέα βάση, για την μελέτη κυτταρικών ελλείψεων και ανωμαλιών στην κυστική ίνωση²⁴.

Πειράματα σε ζώα έδειξαν την ύπαρξη ανταλλαγέα Na^+/H^+ στη μεμβράνη των ζυμογόνων κοκκίων, που διεγείρεται από ανταγωνιστές της καλμοντουλίνης²⁵. Φυσιολογικές συγκεντρώσεις αγωνιστών ακετυλχολίνης ή CCK προκαλούν ταλαντώσεις, επαναλαμβανόμενα κύματα «αιχμές» Ca^{2+} στο εκκριτικό πόλο του κυττάρου ή και βραχείας διάρκειας κύματα αιχμές». Τα κύματα «αιχμές» μπορεί να προκαλέσουν τη γένεση σήματος για την εξάπλωση του κύματος Ca^{2+} σε όλο το κύτταρο. Αυτά τα κύματα αναστέλλονται με ανταγωνιστές της φωσφορικής ινοσιτόλης (InsP3). Τα βραχείας διάρκειας κύματα «αιχμές» παίζουν βασικό ρόλο στην έκκριση του παγκρεατικού υγρού, επειδή ενεργοποιούν τους διαύλους χλωρίου (Cl^-), που

εξαρτώνται από το Ca^{2+} και επιπλέον αποτελούν ένα «οικονομικό» τρόπο γένεσης φυσιολογικού σήματος.

Οι προστατευτικοί μηχανισμοί, που εμποδίζουν την αυτοπεψία του παγκρέατος μπορεί να διακριθούν στους μηχανισμούς, που υπάρχουν εκτός τους εκκριτικού κυττάρου των αδενοκυψελών και τους προστατευτικούς μηχανισμούς εντός αυτού, δηλ. στον αυλό παγκρεατικών πόρων. Οι μηχανισμοί εντός του κυττάρου περιλαμβάνουν: α) τον διαχωρισμό στη συσκευή του Golgi των πρωτεϊνών του ΑΕΔ σε προένζυμα και υδρολάσες των λυσοσωμάτων, β) την εγκύστωση τους με μεμβράνη και τον σχηματισμό αντίστοιχα των ζυμογόνων κοκκίων και των λυσοσωμάτων γ) την ξεχωριστή παθογενετική οδό των δύο δ) την ύπαρξη στα ζυμογόνα κοκκία του αναστολέα της θρυψίνης και οξίνου pH, που ανενεργοποιούν ποσότητα θρυψίνης, που παράγεται από το θρυψινογόνο. Οι μηχανισμοί ανενεργοποίησης των ενζύμων στον αυλό των παγκρεατικών πόρων περιλαμβάνουν την χαμηλή συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+} στο παγκρεατικό υγρό, την ύπαρξη αναστολέα της θρυψίνης και το αλκαλικό pH.

Η χαμηλή συγκέντρωση ιόντων Ca^{2+} και το αλκαλικό pH του παγκρεατικού υγρού δεν ευνοεί την ενεργοποίηση του θρυψινογόνου σε θρυψίνη αλλά μάλλον προκαλεί διάσπαση. Ο αναστολέας της έκκρισης της θρυψίνης είναι πολυπεπτίδιο 6000 Daltons, που παράγεται από τα κύτταρα των αδενοκυψελών και εκκρίνεται στο παγκρεατικό υγρό. Ο αναστολέας αυτός ονομάζεται και αναστολέας του Kazal και έχει την ιδιότητα να συνδέεται με την θρυψίνη σε pH 5.0-7.0 σε αναλογία 1 μόριο θρυψίνης με 1 μόριο αναστολέα Kazal. Το προϊόν που προκύπτει είναι ενζυμικά αδρανές. Οι συγκεντρώσεις του, στο παγκρεατικό υγρό του ανθρώπου είναι τέτοιες, ώστε 1 ml παγκρεατικού υγρού να εξουδετερώνει 0,08 mg θρυψίνης. Ο ρόλος του αναστολέα Kazal είναι να αδρανοποιεί μικρά ποσά θρυψίνης, η οποία μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσα στα κύτταρα και το παγκρεατικό υγρό. Επειδή οι συγκεντρώσεις του υπολείπονται από τις συγκεντρώσεις του θρυψινογόνου, ο αναστολέας δεν είναι ικανός να προλαμβάνει σημαντική ενεργοποίηση των ενζύμων, όπως συμβαίνει στην οξεία παγκρεατίτιδα.

Ο ανασυνδυσασμένος ανθρώπινος αναστολέας της έκκρισης (rhPSTI) χρησιμοποιήθηκε στην πειραματική παγκρεατίτιδα, με ικανοποιητικά αποτελέσματα και δραστική μείωση της θνητότητας των πειραματόζων.

Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν την ανεύρεση εντός του παγκρέατος ενός πρωτεολυτικού ενζύμου Υ, το οποίο πιθανώς αποτελεί προϊόν πέψης του θρυψινογόνου, ή ενδεχομένως ανεξάρτητο ένζυμο, που προκαλεί ταχεία καταστροφή των προενζύμων²⁶.

2.1 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

Οι ποσότητες του λίπους, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων, δεν μεταβάλλουν την αναλογία των πρωτεολυτικών, λιπολυτικών, αμυλολυτικών, ενζύμων του παγκρεατικού υγρού.

Σε μία μελέτη²⁷ υποστηρίζεται η άποψη, ότι η σύνθεση των ενζύμων μεταβάλλεται με την αλλαγή της προσλαμβανόμενης διαίτας²⁷. Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες για εβδομάδες ή μήνες έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης της αμυλάσης και ελάττωση της σύνθεσης της χυμοθρυψίνης. Ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος, αλλά φαίνεται να σχετίζεται με γονιδιακή ρύθμιση. Είναι γνωστό ότι τα γονίδια των παγκρεατικών ενζύμων περιέχουν αυξανόμενες περιοχές στην 5/πλευρική ακολουθία των νουκλεοτιδίων, που ρυθμίζουν την μεταγραφή του mRNA. Υπάρχει ένας μεταγραφικός παράγοντας, που απαντά στα κύτταρα του παγκρέατος και είναι βασικός για την έκφραση των γονιδίων των παγκρεατικών ενζύμων.

2.2 ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Σεκρετίνη

Η σεκρετίνη παράγεται από τα κύτταρα S του δωδεκαδακτύλου. Περιέχει 27 αμινοξέα και είναι ισχυρός διεγερτικός παράγοντας για την έκκριση του παγκρεατικού υγρού και των διπτανθρακικών από τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων. Η σεκρετίνη επίσης διεγείρει την έκκριση μικρής ποσότητας παγκρεατικών ενζύμων. **(πίνακας 2)**

Η έκκριση της σεκρετίνης διεγείρεται κυρίως όταν το περιεχόμενο του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς μοίρας της νήστιδας γίνει όξινο και σε μικρότερο βαθμό όταν περιέχει χολικά ή λιπαρά οξέα. Η δράση της σεκρετίνης αναστέλλεται με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης. Η σύγχρονη χορήγηση της σεκρετίνης και χολοκυστοκινίνης σε φυσιολογικές δόσεις²⁸ δρα συνεργιστικά και η δράση αυτή είναι χοληνεργοεξαρτώμενη.

Πίνακας 2. Ορμόνες και άλλες ουσίες που σχετίζονται με την ρύθμιση της παγκρεατικής λειτουργίας

Οικογένεια	Κυρ. μέλη	Εντόπιση	Βιολογική δράση
Γαστρίνη	CCK Γαστρίνη	Δωδεκαδάκτυλο Άντρο στομάχου	Αύξηση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, τροφική δράση, σύσπαση χοληδόχου κύστης Περιορισμένη δράση στο πάγκρεας
Σεκρετίνη	Σεκρετίνη VIP GIP	Δωδεκαδάκτυλο Νήστιδα Πάγκρεας, οισοφάγος, στόμαχος, έντερο Δωδεκαδάκτυλο Νήστιδα	Αύξηση της έκκρισης του παγκρεατικού υγρού Αύξηση της παγκρεατικής έκκρισης Έκκριση ινσουλίνης και έμμεσα παγκρεατικής έκκρισης
Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο PP	PYY	Πάγκρεας Ειλεός, Παχύ έντερο	Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης
Ταχυκινίνη	Ουσία P GRP	Στόμαχος Έντερο Στόμαχος Πάγκρεας Έντερο	Βρέθηκαν υποδοχείς σε κύτταρα αδενοκυττάρων Βρέθηκαν υποδοχείς σε κύτταρα αδενοκυττάρων
Άλλα πεπτίδια	Σωματοστατίνη Παγκρεοστατίνη Πεπτίδιο γονιδίου καλσιτονίνης	Πάγκρεας Στόμαχος Έντερο Εγκέφαλος Πάγκρεας	Αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης και έκκρισης ινσουλίνης Αναστολή παγκρεατικής έκκρισης

Χολοκυστονίνη (CCK)

Εκκρίνεται από τα κύτταρα I του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς νήστιδας, αλλά ανευρίσκεται σε νευρικές ίνες του παχέος εντέρου, ειλεού, νησιδίων του Langerhans και στο ΚΝΣ. Η CCK παρουσιάζεται με ποικίλο αριθμό αμινοξέων CCK-8, CCK33, CCK39, CCK58. Σε όλες το C- τελικό άκρο του υπάρχουν 5 αμινοξέα ίδια με τα αμινοξέα της γαστρίνης. Επειδή τα 4 τελευταία αμινοξέα αποτελούν το δραστικό κλάσμα της γαστρίνης, οι φυσιολογικές δράσεις των δύο ορμονών ομοιάζουν. Το οκταπεπτιδίο CCK8 αντιπροσωπεύει το 30% της CCK στο πλάσμα και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη.

Οι φυσιολογικές δράσεις της CCK περιλαμβάνουν:

- α) την σύσπαση της χοληδόχου κύστης και χάλαση του σφιγκτήρα του Oddi,
- β) την διέγερση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων,
- γ) την συνέργεια με την σεκρετίνη και την διέγερση της έκκρισης του παγκρεατικού υγρού από το πάγκρεας
- δ) τροφική δράση στο πάγκρεας
- ε) επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.

Η χολοκυστοκινίνη διεγείρει την παγκρεατική έκκριση με δύο μηχανισμούς α) την σύνδεση με ειδικούς υποδοχείς στα κύτταρα των αδενοκυψελών και β) την επίδραση στο χολινεργικό νευρικό σύστημα, η οποία θεωρείται σημαντικότερη.

Οι υποδοχείς της χολοκυστοκινίνης στα κύτταρα των αδενοκυψελών διακρίνονται σε υποδοχείς υψηλής και χαμηλής συγγένειας²⁹. Η σύνδεση των υποδοχέων υψηλής συγγένειας με την CCK πιστεύεται ότι, μεσολαβεί για την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων και την αύξηση του όγκου των κυττάρων (τροφική δράση). Ενώ η σύνδεση των υποδοχέων χαμηλής συγγένειας απαιτούν υψηλές συγκεντρώσεις CCK. Επίσης υποδοχείς της CCK βρέθηκαν στις προγαγγλιακές χολινεργικές ίνες.

Η ανεύρεση ειδικών αναστολέων της CCK πιθανόν να συμβάλλει στη διευκρίνιση του ρόλου της. Η χορήγηση ανταγωνιστών της CCK όπως η loxiglumide σε δόση 5 mg/kg/h, αναστέλλει πλήρως την δράση της υπερφυσιολογικής δόσης του CCK και προκαλεί μείωση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, που διεγείρονται με γεύμα μόνο κατά 50-70%.

Η αδυναμία των ανταγωνιστών της CCK, να αναστέλλουν πλήρως την μεταγευματική εξωκρινή παγκρεατική έκκριση των ενζύμων, δείχνει ότι και άλλες ορμόνες ή/και νευρικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στη ρύθμιση της μεταγευματικής διέγερσης για την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων.

Εξάλλου η αναστολή με την ατροπίνη είναι περισσότερο αποτελεσματική από την αναστολή με Ioxiglumide σε “φυσιολογικές” παρά σε φαρμακολογικές δόσεις της CCK. Η ατροπίνη και Ioxiglumide αναστέλλουν την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων μετά διέγερση με δοκιμαστικό γεύμα. Οι ανταγωνιστές της CCK δεν μειώνουν τα μεταγευματικά επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα, αλλά μειώνουν σημαντικά τα μεταγευματικά επίπεδα του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP).

Η χορήγηση αγωνιστών της CCK διεγείρει την παγκρεατική έκκριση και την αύξηση της μάζας των κυττάρων των αδενοκυψελών. Επίσης προκαλεί την εμφάνιση οζιδίων και την ανάπτυξη κακοήθων όγκων.

Η εξωγενής χορήγηση οιστραδιόλης και CCK αυξάνουν το περιεχόμενο της αμυλάσης και θρυψινογόνου στα κύτταρα των αδενοκυψελών, που σημαίνει ότι, εμπλέκονται στη ρύθμιση της λειτουργίας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος³⁰.

Υπάρχει μηχανισμός αλληλορύθμισης (feedback) μεταξύ της μεταγευματικής έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, της CCK και των ερεθισμάτων της X συζυγίας³¹. Ο ρόλος της CCK ως νευροδιαβιβαστού έχει μελετηθεί σε χοίρους³² και δρα έμμεσα στη λειτουργία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος δια μέσου αντανεκλαστικών, τα οποία αρχίζουν στο δωδεκαδάκτυλο.

Η έκκριση της CCK έχει αποδειχθεί ότι διεγείρεται από τα πεπτίδια, τα αμινοξέα, τα λιπαρά οξέα, με την παρουσία γλυκόζης και σε μικρότερο βαθμό του Ca^{2+} , Mg^{2+} και υδροχλωρικού οξέος στο δωδεκαδάκτυλο. Το πεπτίδιο απελευθέρωσης της γαστρίνης (gastrin releasing peptide-GRP) ή μπομπεσίνη, πιθανώς ενέχεται στη φυσιολογική ρύθμιση της CCK.

Το λίπος και οι πρωτεΐνες δεν είναι δραστικοί διεγέρτες της CCK. Αυτό το παράδοξο, ότι τα προϊόντα διασπάσεως του λίπους και των πρωτεϊνών προκαλούν την διέγερση της CCK και όχι το λίπος και οι πρωτεΐνες, εξηγείται από το γεγονός, ότι η κεφαλική και γαστρική φάση της παγκρεατικής έκκρισης εξασφαλίζουν την παρουσία αρκετής ποσότητας παγκρεατικών ενζύμων στο δωδεκαδάκτυλο, για να αρχίσει η πέψη του λίπους και των πρωτεϊνών και να σχηματισθούν τα προϊόντα διάσπασής τους, τα οποία είναι ισχυροί διεγέρτες απελευθέρωσης της CCK³³ και έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων.

Η έκκριση της λιπάσης, θρυψίνης και αμυλάσης γίνεται παράλληλα σε φυσιολογικά άτομα. Σε ασθενείς όμως με οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα υπάρχει μεγαλύτερη επιδείνωση στην έκκριση θρυψίνης και λιπάσης, ιδιαίτερα με την έκκριση της λιπάσης³⁴. Η αύξηση των επιπέδων της CCK που παρατηρήθηκε στη χρόνια παγκρεατίτιδα, είναι αμφίβολο να παίζει ρόλο στη παθογένεση της νόσου.

Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP)

Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) περιέχει 28 αμινοξέα και ευρίσκεται κυρίως στους νευρώνες του ΚΝΣ, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο πάγκρεας και τους σιελογόνους αδένες. Το VIP θεωρείται νευροδιαβιβαστής. Τα επίπεδα του VIP δεν αυξάνονται μετά το γεύμα. Η κύρια δράση του στο πάγκρεας είναι η αύξηση της έκκρισης ύδατος, ηλεκτρολυτών και της αμυλάσης. Πρόσφατη μελέτη³⁵ υποστηρίζει ότι η έκκριση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, η οποία διεγείρεται από το VIP, το οποίο δρα δια μέσου της αδενοκυκλάσης και του κυκλικού cAMP, ενισχύεται από την διέγερση άλλων εκκριτογόνων, όπως η CCK και η καρβαχόλη. Εντούτοις τα ενισχυτικά αποτελέσματα της CCK και καρβαχόλης στο VIP καταργούνται, στις υψηλότερες συγκεντρώσεις, με αναστολή της δραστηριότητας της αδενοκυκλάσης³⁵. Επιπρόσθετα η πρωτεϊνική κινάση C εμπλέκεται σε αυτή την αναστολή.

Το VIP επιδρά στην έκκριση της ινσουλίνης και συμμετέχει ως νευροδιαβιβαστής στον εντεροπαγκρεατικό άξονα και στον άξονα νησίδια Langerhans – παγκρεατικές αδενοκυψέλες.

Σωματοστατίνη SS

Η σωματοστατίνη απομονώθηκε από το γαστρεντερικό σωλήνα, τον εγκέφαλο και το πάγκρεας.

Ο φυσιολογικός ρόλος της σωματοστατίνης στη ρύθμιση της παγκρεατικής λειτουργίας δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Η σωματοστατίνη έχει 28 αμινοξέα, εκκρίνεται από τα κύτταρα D του γαστρεντερικού σωλήνα και αυξάνεται στο πλάσμα μετά τη λήψη μικτού γεύματος³⁶. Αν και η σωματοστατίνη 28 είναι το βιολογικό δραστικό μόριο, οι περισσότερες μελέτες έγιναν με την σωματοστατίνη 14 ή με συνθετικά ανάλογα της σωματοστατίνης.

Ενδοφλέβια έγχυση σωματοστατίνης προκαλεί μείωση του όγκου των διττανθρακικών, του παγκρεατικού υγρού και των παγκρεατικών ενζύμων. Φαρμακολογικές δόσεις σωματοστατίνης στον άνθρωπο μειώνουν τη βασική έκκριση του ύδατος και των διττανθρακικών. Η σωματοστατίνη επίσης προκαλεί δραστική μείωση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων.

Παρατηρήσεις έχουν δείξει, ότι η ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικών δόσεων σωματοστατίνης προκαλούν εκσεσημασμένη αναστολή της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων και μείωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα μεταξύ των γευμάτων. Η σωματοστατίνη, που απελευθερώνεται από το έντερο κατά τη διάρκεια της λήψης τροφής, προκαλεί τροποποίηση της παγκρεατικής εξωκρινούς λειτουργίας³⁶.

Επειδή τα επίπεδα σωματοστατίνης πλάσματος συνδέονται με την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα μεταξύ των γευμάτων σε συνάρτηση με την παγκρεατική έκκριση θεωρείται ότι, η ενδογενής σωματοστατίνης συμβάλλει στη ρύθμιση της μεταξύ των γευμάτων παγκρεατικής έκκρισης.

Γενικά η σωματοστατίνη αναστέλλει όλες τις εκκριτικές λειτουργίες. Η δράση αυτή έχει θεραπευτική εφαρμογή στην αντιμετώπιση ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα και αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού.

Πειραματική μελέτη έχει δείξει ότι, η σωματοστατίνη είναι μείζονας θυροφύλακας της παγκρεατικής έκκρισης ενζύμων, που ρυθμίζονται ατομικά, ενώ η ακετυλοχολίνη, η χολοκυστοκινίνη και οι αγωνιστές τους ουσιαστικά επεμβαίνουν στην έναρξη της εκκριτικής λειτουργίας του παγκρέατος³⁷.

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο PP

Το PP και δύο άλλα δομικά όμοια πεπτίδια, το πολυπεπτίδιο YY, ή PYY και το νευροπεπτίδιο YY ή NPY ή NYY αποτελούν ξεχωριστή οικογένεια. Όλα έχουν 36 αμινοξέα. Το PP είναι παγκρεατική ορμόνη, το PYY είναι γαστρεντερική ορμόνη και το NPY ή NYY είναι νευροδιαβιβαστής.

Το PP παράγεται από τα κύτταρα D2 των νησιδίων του Langerhans και προκαλεί μείωση της έκκρισης των διττανθρακικών και των ενζύμων από το πάγκρεας. Ασθενείς με πάγκρεατική ανεπάρκεια έχουν ελαττωμένη ανταπόκριση του PP μετά χορήγηση δοκιμαστικού γεύματος³⁸. Επίσης στη χρόνια παγκρεατίτιδα οι συγκεντρώσεις βρέθηκαν σημαντικά ελαττωμένες κατά τη διάρκεια της IIIης φάσης της κινητικής δραστηριότητας του εντέρου³⁹.

Το νευροπεπτίδιο Y (NPY)

Το NPY πεπτίδιο 36 αμινοξέων αρχικά απομονώθηκε στον εγκέφαλο χοίρου και αργότερα στις νευρικές ίνες και τις νευρικές ίνες των εξωκρινών αδένων και του παγκρέατος. Το NPY είναι ισχυρός αναστολέας της παγκρεατικής εξωκρινούς έκκρισης. Η ενδοφλέβια έγχυση NPY αναστέλλει την έκκριση της αμυλάσης η οποία προκλήθηκε με διέγερση με χολοκυστοκινίνη⁴⁰.

Η αναστολή ήταν δόσοεξαρτώμενη και ανατάσσονταν μετά τη διακοπή της έγχυσης. Το NPY έχει ρυθμιστικό ρόλο στην παγκρεατική λειτουργία. Η δράση του NPY σχετίζεται με την αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Το πεπτίδιο ΥΥ (ΡΥΥ)

Εντοπίζεται στο βλεννογόνο του τελικού ειλεού και εκκρίνεται μεταγευματικά. Έγχυση χολικών οξέων ενδοκολικά διεγείρει την έκκριση ΡΥΥ στο απομονωμένο παχύ έντερο. Το ενδογενές ΡΥΥ εκκρίνεται από το ταυροχολικό οξύ, που φθάνει στο παχύ έντερο και προκαλεί αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης, η οποία διεγείρεται από την CCK⁴¹. τα χολικά οξέα στον άνθρωπο πρέπει να λαμβάνουν μέρος, στη φυσιολογική ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης με διέγερση της έκκρισης του ΡΥΥ από τον ειλεό⁴² και το ανιόν κόλο.

Παγκρεοστατίνη

Η παγκρεοστατίνη απομονώθηκε από το πάγκρεας χοίρου το 1986 και θεωρείται, ότι αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Η παγκρεοστατίνη είναι ένα πεπτίδιο με 49 αμινοξέα. Το C-τελικό άκρο του μορίου του πεπτιδίου καθορίζει τη βιολογική δράση της παγκρεοστατίνης στους ιστούς.

Η παγκρεοστατίνη έχει σαν πρόδρομο μία προορμόνη την χρωμογκρανίνη Α (CGA), η οποία είναι γλυκοπρωτεΐνη, που απαντάται στα νευροενδοκρινικά κύτταρα, περιλαμβανομένων των νησιδίων του Langerhans. Αμφότερες η ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια χρωμογκρανίνη Α μπορεί να μετατραπούν σε παγκρεοστατίνη.

Μείζων πηγή παγκρεοστατίνης είναι τα νησίδια του Langerhans και τα ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρικού άντρου. Η παγκρεοστατίνη έχει τροποποιητικό έλεγχο στην ενδοκρινή και εξωκρινή έκκριση στους ιστούς που παράγεται. Αυτό οδηγεί στην παραδοχή ότι η παγκρεοστατίνη έχει παρακρινική λειτουργία. Τελευταία έχει αποκαλυφθεί, ότι η παγκρεοστατίνη έχει λειτουργία μέτρησης – ρύθμισης της ινσουλίνης. Αυτό σε συνδυασμό με τα ανασταλτικά αποτελέσματα στην ινσουλίνη και την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος δείχνει ότι παίζει ρόλο στη φυσιολογία του stress. Η παγκρεοστατίνη είναι μεσολαβητής στον άξονα νησίδια Langerhans – αδενοκυψέλες παγκρέατος και αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης από τα νησίδα των παγκρεατικών αδενοκυψελών⁴³.

Υποϊνσουλινικά χοιρίδια έχουν μειωμένη μεταγευματική έκκριση παγκρεατικού υγρού, δεδομένου ότι έχουν και μειωμένη ικανότητα χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς³². Αυτό σημαίνει ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ ιστικού μεταβολισμού και έκκρισης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

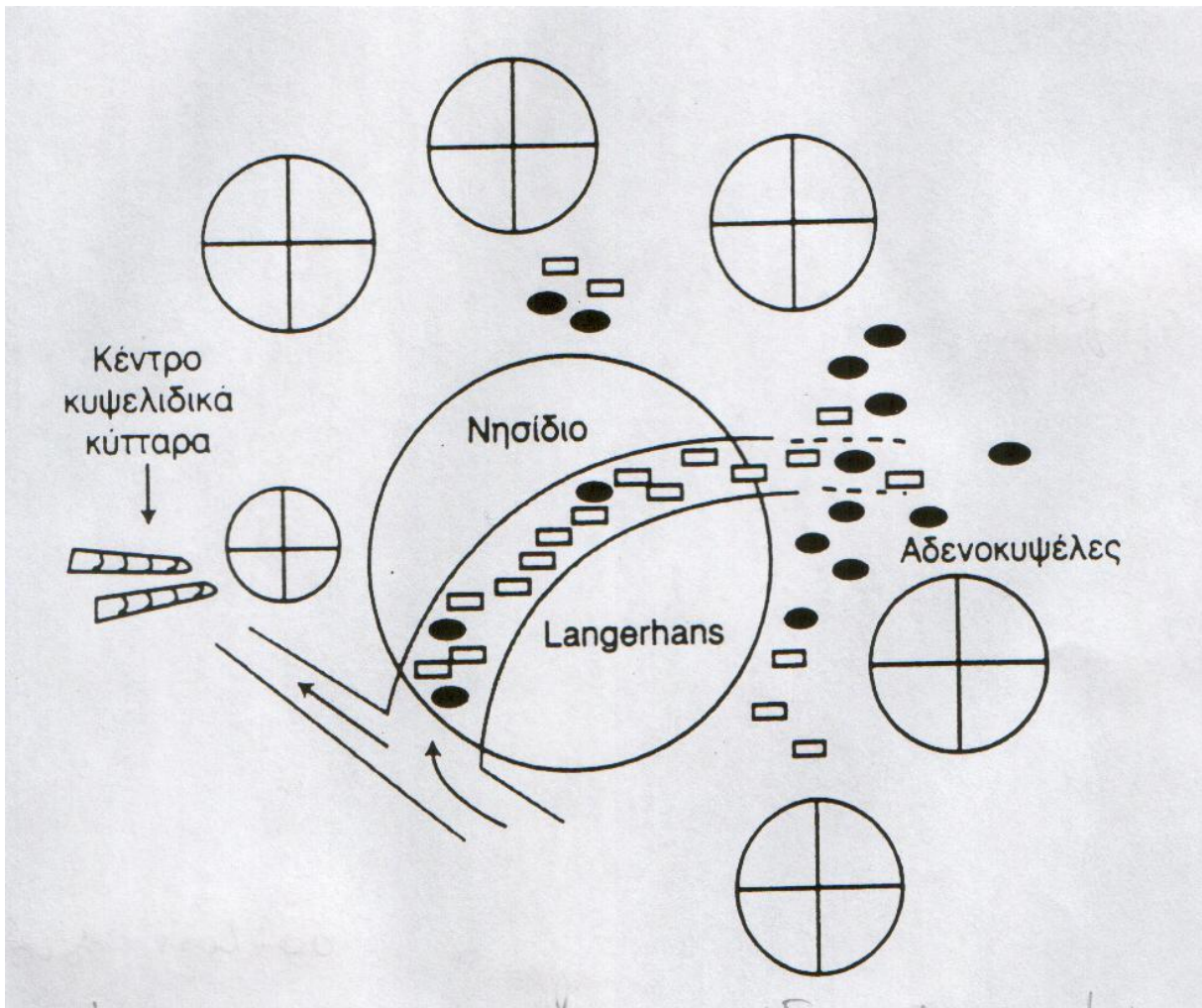
2.3 ΑΞΟΝΑΣ ΝΗΣΙΔΙΑ LANGERHANS – ΑΔΕΝΟΚΥΨΕΛΕΣ (εικ.1)

Η διεγερτική δράση της ινσουλίνης στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος είναι καλά τεκμηριωμένη⁸. Πειραματικές μελέτες έδειξαν, ότι ο άξονας νησίδια Langerhans – κύτταρα αδενοκυψελών καταστέλλεται από την ενδογενή έκκριση της σωματοστατίνης και του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP)^{6,7}. Πειραματικά δεδομένα επίσης στηρίζουν την άποψη ότι το γλουκαγόνο (glucagons like peptide) τροποποιεί τον άξονα νησίδια – αδενοκυψέλες προκαλώντας αναστολή της έκκρισης της αμυλάσης⁶.

Μελέτη στην μορφολογία της παγκρεατικής μικροκυκλοφορίας έδειξε²⁹:

- α) την ανεύρεση πυλαίου συστήματος μεταξύ των νησιδίων του Langerhans και των αδενοκυψελών της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, με ροή αίματος από τα νησίδια προς τις αδενοκυψέλες,
- β) η ροή του αίματος στα νησίδια γίνεται από την περιφέρεια του νησιδίου προς το κέντρο και σπανιότερα από το κέντρο προς την περιφέρεια,
- γ) τα νησίδια με βάση το μέγεθος χωρίζονται σε τρεις κλάσεις,
- δ) τα μικρού μεγέθους νησίδια δεν διαχέονται από αρτηριακό αίμα, αλλά αίμα από πυλαία αγγεία (insulo-insular-portal system),
- ε) οι αδενοκυψέλες λαμβάνουν αίμα από κεντρικό αρτηρίδιο, που μεταπίπτει σε μικρότερα αγγεία χωρίς αναστομώσεις (τελικά αγγεία).

Έτσι η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος είναι εκτεθειμένη τοπικά, σε υψηλές συγκεντρώσεις των ορμονών των νησιδίων δια μέσου του πυλαίου συστήματος του άξονα νησίδια Langerhans-αδενοκυψέλες⁵. Η ινσουλίνη και σωματοστατίνη και οι άλλες ορμόνες, που απελευθερώνονται στον ενδιάμεσο χώρο της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, δια μέσου της μικροκυκλοφορίας, υπολογίσθηκαν με τεχνική της μικροπαρακέντησης – μικροανάλυσης και από τις μετρήσεις βγαίνει το συμπέρασμα, ότι έχουν διεύθυνση από τα νησίδια προς τις αδενοκυψέλες⁸. Επίσης βρέθηκαν υποδοχείς των ορμονών στα κύτταρα των αδενοκυψελών⁵.



Εικόνα 1

Σχηματική παράσταση του άξονα νησίδια Langerhans – αδενοκυψέλες. Κατά τη διάρκεια της ροής του αίματος από τα νησίδια προς τις αδενοκυψέλες ορμόνες των νησιδίων δια μέσου πυλαίου συστήματος επηρεάζουν τη λειτουργία των κυττάρων των αδενοκυψελών. Από *von Schonfeld S. Muller MK. The islet-acinar axis of the pancreas: is there a role for glucagon or a glucagon like peptide. Experientia 1995; 18:80.*

2.4 Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η επίδραση του νευρικού συστήματος στην παγκρεατική έκκριση αφορά αμφότερα τα σκέλη του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Διέγερση των περιφερικών άκρων του πνευμονογαστρικού προκαλεί παγκρεατική έκκριση. Το αποτέλεσμα είναι κυρίως αύξηση των ενζύμων και ελαφρά αύξηση του όγκου του παγκρεατικού υρού.

Η ακετυλοχολίνη αποτελεί το κύριο εκκριτογόνο, το οποίο διεγείρει άμεσα τα κύτταρα των αδενοκυψελών. Η ακετυλοχολίνη προέρχεται από τις απολήξεις των χολινεργικών νευρώνων. Η σύνδεση της ακετυλοχολίνης στους υποδοχείς της μεμβράνης του εκκριτικού κυττάρου έχει ως αποτέλεσμα την διέγερση του. Η διέγερση περιλαμβάνει την απελευθέρωση του ενδοκυτταρίου Ca^{2+} η οποία ακολουθείται από τις ταλαντώσεις και αύξηση της διαβατότητας της κυτταρικής μεμβράνης στο Ca^{2+} . Η μετακίνηση του Ca^{2+} έχει ως αποτέλεσμα την υδρόλυση της διφωσφορικής 4,5-φωσφατιδυλινοσιτόλης σε τριφωσφορική 1,4,5 ινοσιτόλη (IP3) και διακυλιογλυκερόλη (DG). Η IP3 προάγει την απελευθέρωση Ca^{2+} από την ενδοκυττάρια δεξαμενή ασβεστίου, ενώ η DG ενεργοποιεί το σύστημα της πρωτεϊνικής κινάσης C. Η αύξηση της πρωτεϊνικής κινάσης έχει επακόλουθο την παρατεταμένη έκκριση. Οι αγωνιστές της ακετυλοχολίνης προκαλούν επίσης αύξηση της παγκρεατικής έκκρισης. Η δράση της ακετυλοχολίνης και των αγωνιστών της καταστέλλεται με την ατροπίνη.

Διέγερση των σπλαχνικών νεύρων του παγκρέατος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση ή ελάττωση της έκκρισης. Επειδή η αύξηση της έκκρισης καταστέλλεται από την ατροπίνη, συμπεραίνεται ότι, τα σπλαχνικά νεύρα περιέχουν χολινεργικές ίνες με εκκριτική δράση, ενώ η ελάττωση της έκκρισης είναι αποτέλεσμα της αδρενεργικής νεύρωσης. Η χολινεργική οδός, που αρχίζει από τον εγκέφαλο, δια μέσου του πνευμονογαστρικού, είναι σημαντική για την κεφαλική, γαστρική και εντερική φάση της παγκρεατικής έκκρισης.

Έχει αποδειχθεί ότι, μη χολινεργικές, μη-αδρενεργικές νευρικές ίνες βρίσκονται στο ΓΕΣ και στο πάγκρεας. Είναι γνωστό ότι, τα αποτελέσματα της CCK στην εκκριτική λειτουργία μπορεί να γίνουν δια μέσου του χολινεργικού νευρικού συστήματος, αλλά η CCK εκκρίνεται και σε τελικά πεπτιδενεργικά νευρίδια. Επίσης το VIP, που απελευθερώνεται από τελικά πεπτιδενεργικά (μη-χολινεργικά, μη-αδρενεργικά) νευρίδια, έχει επίδραση στη ροή του παγκρεατικού υγρού³². Άλλα τελικά νευρίδια απελευθερώνουν GRP και εγκεφαλίνη.

Η έκκριση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε κατάσταση νηστείας ονομάζεται βασική έκκριση. Η έκκριση αυτή, αρχίζει με την κένωση του ανωτέρου γαστρεντερικού σωλήνα από την τροφή, εμφανίζει κυκλικό χαρακτήρα και ακολουθεί την αλληλουχία των μυοηλεκτρικών μεταναστευτικών συμπλεγμάτων (MMC). Η έκκριση του παγκρεατικού υγρού, των ενζύμων και των διττανθρακικών αυξάνει στις φάσεις II και III του MMC, ενώ διακόπτεται στη φάση I. Εκτός της παγκρεατικής έκκρισης υπάρχει και έκκριση χολής μέσα στο δωδεκαδάκτυλο, η οποία επίσης ακολουθεί τις φάσεις II και III του MMC.

2.5 ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ

Η μεταγευματική έκκριση των ενζύμων του παγκρεατικού ελέγχεται από νευρικούς και ορμονικούς μηχανισμούς και διακρίνεται σε τρεις φάσεις, την εγκεφαλική η οποία αφορά στο 25-50% ¹, την γαστρική στο 10% ¹ και την εντερική στο 50% ¹ της ολικής παγκρεατικής έκκρισης των ενζύμων. Η κεφαλική φάση της παγκρεατικής έκκρισης αρχίζει πριν ακόμη η τροφή εισέλθει στον στόμαχο και προκαλείται από εξαρτημένα αντανακλαστικά, δηλαδή από οσφρητικά ή οπτικά ερεθίσματα. Η πλασματική σίτιση (sham feeding) και η υπογλυκαιμία, που παρατηρείται από την ισουλίνη, επιφέρουν αύξηση της παγκρεατικής έκκρισης. Η φάση αυτή οφείλεται στη διέγερση του πνευμονογαστρικού, η οποία δρα και δια μέσου της ακετυλοχολίνης, του VIP, του GRP και πιθανώς της γαστρίνης.

α. Γαστρική φάση

Η γαστρική φάση αρχίζει με την διάταση του στομάχου, που προκαλείται από την είσοδο της τροφής. Η διάταση του στομάχου οδηγεί στην έκκριση παγκρεατικού υγρού πλουσίου σε ένζυμα αλλά μικρού όγκου. Το «γαστροπαγκρεατικό» αντανακλαστικό γίνεται με μεσολάβηση της χολινεργικής δράσης του συμπαθητικού. Παγκρεατική έκκριση μικρού όγκου και χαμηλής περιεκτικότητας σε ένζυμα προκαλείται και από την γαστρίνη, η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα G του άντρου του στομάχου σε απάντηση της εξουδετέρωσης των ιόντων H⁺ από προϊόντα διάσπασης της τροφής. Η έκκριση της γαστρίνης φαίνεται ότι επηρεάζει ελάχιστα την παγκρεατική λειτουργία. Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης επηρεάζει την παγκρεατική έκκριση επειδή καθορίζει την ποσότητα του χυμού, η οποία εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο. Η έκκριση του ύδατος και ηλεκτρολυτών, κατά την διάρκεια της κεφαλικής και γαστρικής φάσης, είναι περιορισμένες και αυξάνει στην εντερική φάση.

β. Εντερική φάση

Αρχίζει με την είσοδο του χυμού στο δωδεκαδάκτυλο. Η κατά ώσεις είσοδος του χυμού από τον στόμαχο επιφέρει παροδική πτώση του pH, με αποτέλεσμα την κατά κύματα έκκριση της σεκρετίνης, η οποία διεγείρει την έκκριση παγκρεατικού υγρού πλούσιου σε HCO_3^- αλλά πτωχό σε ένζυμα

Η είσοδος του χυμού στο δωδεκαδάκτυλο και η ύπαρξη προϊόντων διασπάσεως του λίπους και των πρωτεϊνών εντός αυτού προκαλεί την έκκριση της χολοκυστικίνης, η οποία διεγείρει την έκκριση παγκρεατικού υγρού πλούσιου σε ένζυμα.

2.6 ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΑΛΛΗΛΟΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ

Η έκκριση της χολοκυστοκινίνης ρυθμίζεται από την ύπαρξη παγκρεατικών πρωτεολυτικών ενζύμων (πρωτεασών) στο δωδεκαδάκτυλο. Παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι η ενδοαυλική δράση των παγκρεατικών πρωτεασών παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων. Πειράματα έδειξαν ότι σπόροι σόγιας ή ο απομονωθείς από τους σπόρους σόγιας αναστολέας της θρυψίνης διεγείρει την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος. Επίσης βρέθηκε, ότι σε ζώα με παράκαμψη του παγκρεατικού πόρου, η απομάκρυνση του παγκρεατικού υγρού και της χολής από το έντερο έχει ως αποτέλεσμα την μεγάλη αύξηση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων. Επιστροφή του παγκρεατικού υγρού και της χολής στο έντερο ή έγχυση εντός αυτού θρυψίνης ή χυμοθρυψίνης προκαλεί μείωση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων στα πειραματόζωα γίνεται με την μεσολάβηση της θρυψίνης στο έντερο.

Ένα παρόμοιο σύστημα αλληλορύθμισης υπάρχει στον άνθρωπο^{44,45}. Συνεχής έγχυση θρυψίνης ενδοδωδεκαδακτυλικά αναστέλλει την χυμοθρυψίνη και λιπάση, που εκκρίνονται μεταγευματικά ή κατόπιν διέγερσης με φαινυλαλάνη ή ελαϊκό οξύ. Η ανασταλτική δράση είναι ειδική των πρωτεασών, επειδή αναστολή δεν παρατηρήθηκε με την ενδοδωδεκαδακτυλική έγχυση αμυλάσης ή λιπάσης.

Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε σε ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα. Αντίθετα η ενδοδωδεκαδακτυλική έγχυση aprotinin, ενός αναστολέα της θρυψίνης δεν έχει επίδραση στην έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων. Τα ίδια ευρήματα ανακοινώθηκαν χρησιμοποιώντας το νέο αναστολέα της θρυψίνης camostate mesilate⁴⁶, αλλά η χορήγησή του για χρονικό διάστημα ενός μηνός προκαλεί αύξηση της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων⁴⁷.

Εξ άλλου έχει δειχθεί ότι, ο αναστολέας θρυψίνης από σόγια Bowman Birk⁴⁸, που θεωρείται αναστολέας της χυμοθρυψίνης και ελαστάσης, διεγείρει την παγκρεατική

έκκριση ενζύμων στον άνθρωπο. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν, ότι όχι μόνον η αναστολή της θρυψίνης αλλά και της χυμοθρυψίνης και της ελαστάσης μπορούν να προκαλέσουν διέγερση της παγκρεατικής έκκρισης στον άνθρωπο. Έγχυση προγλουμίδης (progloumide), ειδικού ανταγωνιστή της χολοκυστοκονίνης⁴⁹, καταργεί την αύξηση της παγκρεατικής έκκρισης, που συμβαίνει μετά από απομάκρυνση παγκρεατικού υγρού και χολής. Τα παραπάνω ενισχύουν την άποψη, ότι η ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης με τη θρυψίνη γίνεται μέσω της έκκρισης της CCK. Ο μηχανισμός, με τον οποίο η θρυψίνη μειώνει την έκκριση της χολοκυστοκινίνης, δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι, ο μηχανισμός ρυθμιστικής αλληλοτροφοδότησης της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων γίνεται με ένα πεπτίδιο, που απελευθερώνει χολοκυστοκινίνη, η έκκριση του οποίου από το δωδεκαδάκτυλο γίνεται μέσω χολινεργικών ώσεων και ότι το πεπτίδιο αυτό είναι ευαίσθητο στη θρυψίνη και έχει M.B. μεταξύ 1000-5000 Daltons.

Το πεπτίδιο αυτό έχει απομονωθεί σε καθαρή μορφή από τον εντερικό βλεννογόνο χοίρου και πιθανόν παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταγευματική έκκριση της χολοκυστοκινίνης. Διαιτητικές πρωτεΐνες στο έντερο συναγωνίζονται και προστατεύουν την ανεργοποίηση του πεπτιδίου από την θρυψίνη, με αποτέλεσμα την αύξησή του. Η αύξηση του πεπτιδίου προκαλεί έκκριση χολοκυστοκινίνης (Cholecystokinin releasing-peptide)⁵⁰. Η έκκριση της χολοκυστοκινίνης διεγείρει την έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων. Η δραστηριότητα του πεπτιδίου καταργείται μόνο με τη θρυψίνη, όχι όμως με την λιπάση ή την αμυλάση. Επίσης είναι γνωστό, ότι τα προϊόντα της πέψης, η διάταση και η ωσμωτικότητα του υγρού του δωδεκαδακτύλου μπορούν να διεγείρουν την παγκρεατική έκκριση, διαμέσου χολινεργικού εντεροπαγκρεατικού αντανακλαστικού, που είναι ανεξάρτητο από την έκκριση της χολοκυστοκινίνης. Ο μηχανισμός αυτός υπολογίζεται ότι συμβάλλει κατά 50% στην μεταγευματική έκκριση του παγκρέατος. Η παγκρεατική έκκριση στον άνθρωπο, που ενεργοποιείται από την ωσμωτικότητα του χυμού ή την διάταση του στομάχου, γίνεται δια μέσου της χολινεργικής οδού του παρασυμπαθητικού.

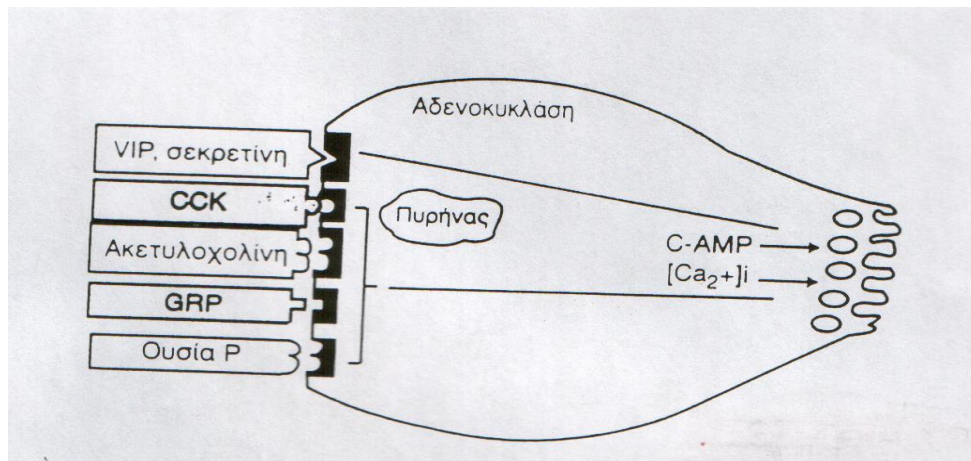
Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την μεταγευματική έκκριση της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος και την έκκριση μετά χορήγηση CCK. Τα επίπεδα του PP του πλάσματος αυξάνουν για 6-8 ώρες μετά από γεύμα. Η μεταγευματική αύξηση του PP καταργείται με την χορήγηση ατροπίνης, ως εκ τούτου το PP βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του πνευμονογαστρικού. Εντούτοις βρέθηκε μικρή μεταγευματική ανταπόκριση του PP μετά βαγοτομή. Έγχυση βοΐου PP σε άνθρωπο προκαλεί καταστολή της παγκρεατικής έκκρισης που προκλήθηκε μετά

διέγερση. Η κατασταλτική δράση του PP μετά έγχυση στηρίζει την άποψη, ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του PP στο πλάσμα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των παγκρεατικών λειτουργιών.

Η έκκριση του PP γίνεται με χολινεργικό μηχανισμό. Η διέγερση με ακετυλοχολίνη σε απομονωμένο πάγκρεας αυξάνει την παραγωγή του. Ηλεκτρική διέγερση του πνευμονογαστρικού προκαλεί ταχεία και μαζική αύξηση, που αναστέλλεται με τη χορήγηση ατροπίνης. Επίσης η χολοκυστοκινίνη, μπομπεσίνη και νευροτενσίνη διεγείρουν την έκκριση του PP. Η δράση αυτών των ορμονών πεπτιδίων καταργούνται με την ατροπίνη, που σημαίνει ότι η δράση τους γίνεται με χολινεργικό μηχανισμό. Το PP πιθανόν να τροποποιεί την παγκρεατική έκκριση, που διεγείρεται από το χολινεργικό εντεροπαγκρεατικό αντανακλαστικό. Παρόμοια η σωματοστατίνη⁵¹ και το πεππίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης⁵² (calcitonine gene related peptide), είναι ισχυροί αναστολείς της παγκρεατικής έκκρισης και ενεργοποιούνται διαμέσου της ίδιας οδού.

Πειραματικές μελέτες⁴¹ ενισχύουν την άποψη ότι το πεππίδιο YY (PYY) το οποίο ανήκει στην ίδια ομάδα με το PP, εκκρίνεται μεταγευματικά και προκαλεί αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης. Άλλη μελέτη⁴² έχει δείξει ότι έγχυση χολικών αλάτων στο τελικό ειλεό ή το ανιόν κόλο προκαλεί αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης, που προκλήθηκε μετά διέγερση με CCK. Αυτές οι μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι το PYY πιθανώς λαμβάνει μέρος στη φυσιολογική ρύθμιση της παγκρεατικής έκκρισης και ότι τα χολικά οξέα και ιδιαίτερα το ταυροχολικό οξύ είναι, το ομόλογο ερέθισμα για την έκκριση του PYY από τον ειλεό και το εγγύς κόλο.

2.7 ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ



Εικόνα 2

Σχηματική παράσταση της διέγερσης των κυττάρων των αδενοκυψελών του παγκρέατος για έκκριση ενζύμων μετά κατάληψη των υποδοχέων. Από *Φυσιολογία και φυσιοπαθολογία έκκρισης του εξωκρινούς παγκρέατος. Ελληνική Γαστρεντερολογία 1990;3:351-355.*

Ο μηχανισμός των νευρο-ορμονικών διεγέρσεων των κυττάρων με υποδοχείς (**εικ. 2**) έχει αποδειχθεί με την χρήση *in vitro* παρασκευασμάτων κυττάρων από αδενοκυψέλες ή αδενοκυψελών από μικρά ζώα, ραδιοσημασμένων ουσιών που έχουν ικανότητα σύνδεσης με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και ειδικών ανταγωνιστών των υποδοχέων. Με τον τρόπο αυτό έχουν βρεθεί υποδοχείς της CCK, ακετυλοχολίνης, GRP, σεκρετίνης και VIP⁵³. Οι υποδοχείς έχουν εντοπισθεί στην πλαγιοβασική μεμβράνη του κυττάρου και έχουν χωρισθεί σε δυο κατηγορίες⁵⁴. η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τη σεκρετίνη και το VIP, που δρουν δια μέσου της αδενοκυκλάσης και του c-AMP και η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την CCK, την ακετυλοχολίνη, το GRP και την ουσία P που δρουν δια μέσου της ενεργοποίησης του ενδοκυτταρίου Ca²⁺.

3. ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Επιδημιολογία -Αιτιολογία - Παθογένεια -Κλινικό φάσμα

A. Κλινικές εκδηλώσεις

3.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Είναι γνωστό από πολλών ετών ότι τα κυριότερα αίτια της οξείας παγκρεατίτιδος είναι η λιθίαση των χοληφόρων και η μεγάλη κατανάλωση οινοπνεύματος. Τα δεδομένα ποικίλλουν κατά γεωγραφικές περιοχές καθώς και από χώρα σε χώρα, είναι όμως σαφές ότι η νόσος παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή¹⁸.

Η επίπτωση της νόσου, τουλάχιστον στον Δυτικό κόσμο κυμαίνεται μεταξύ 35-45 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού κατ' έτος (35-45/100000), ενώ η προσβολή του ανδρικού φύλου υπερτερεί έναντι του γυναικείου σε σχέση περίπου 2/1. Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου προσδιορίζεται στα 59 έτη (+ / -19 έτη) και με μεγάλο εύρος κατανομής (21-96 έτη).¹⁹

Τα ανωτέρω δεδομένα, που αφορούν το σύνολο των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδος, ανεξαρτήτως χώρας και αιτίου, διαφοροποιούνται όταν ληφθεί υπ' όψη και η αιτιολογία της νόσου. Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η λιθίαση των χοληφόρων είναι υπεύθυνη για τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδος, ενώ για το υπόλοιπο 1/3 η υπερκατανάλωση οινοπνεύματος.²⁰ Υπάρχει περίπου ένα 10% των περιπτώσεων που δεν φαίνεται εμφανώς να οφείλεται σε ένα από τα ανωτέρω δύο αίτια και το οποίο οφείλεται σε άλλα σπανιότερα αίτια ή για το οποίο δεν διαπιστούται σαφές ανιχνεύσιμο αίτιο και η οποία χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα.²¹ Σε ορισμένες μελέτες, ενώ το ποσοστό της λιθιασικής παγκρεατίτιδος είναι περίπου σταθερό, η ιδιοπαθής παγκρεατίτιδα φέρεται συχνότερη (15-20%) της αλκοολικής (8-15%).²² Η αλκοολική παγκρεατίτιδα υπερέχει σαφώς της λιθιασικής στις νεώτερες ηλικιακές ομάδες, όπου και οι άνδρες υπερτερούν κατά (περίπου 5/1) των γυναικών.²³ Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου έχει περίπου ανάλογη ηλικιακή κατανομή στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες > 65 ετών το ποσοστό είναι περίπου διπλάσιο από ότι στις < 65 ετών. Στην γυναικεία ηλικιακή ομάδα > 65 ετών, τα ποσοστά προσβολής από λιθιασικής αιτιολογίας οξεία παγκρεατίτιδα εξομοιώνονται (ή και υπερτερούν) με αυτά των ανδρών.²⁴

Η επίπτωση της αλκοολικής παγκρεατίτιδος έχει αυξηθεί σημαντικά (και σχεδόν φυσιολογικά) με την αύξηση κατανάλωσης οινοπνεύματος με χαρακτηριστικό παράδειγμα την Φιλανδία όπου, μεταξύ των ετών 1970 και 1989, αυξήθηκε από 45/100.000 σε 74/100.000 κατοίκους. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αύξηση αυτή της επίπτωσης οφείλεται αποκλειστικά στην αύξηση προσβολής των ανδρών (από

59/100.000 σε 114/ 100.000 και ιδίως αυτών μεταξύ 45-55 ετών), ενώ τα ποσοστά προσβολής των γυναικών παρέμειναν πρακτικά αμετάβλητα.²⁵

Όσον αφορά τον Ελληνικό χώρο, δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα σε πανελλήνια κλίμακα, από σχετικά όμως περιορισμένης κλίμακας επιδημιολογική μελέτη του Παγκρεατολογικού Τμήματος της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας φαίνεται ότι η μεγάλη πλειονότητα (>80%) των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδος οφείλεται σε λιθίαση των χοληφόρων, είναι συχνότερη στους άνδρες με μέση ηλικία προσβολής τα 67 έτη.²⁶

Αξίζει να σημειωθεί ότι με τις νεότερες απεικονιστικές και βιοχημικές μεθόδους, καθώς και από νεκροτομικά δεδομένα, σημαντικό ποσοστό(περίπου 50%) των φερομένων ως ιδιοπαθούς παγκρεατίτιδος περιστατικών έχει διαπιστωθεί ότι οφείλονται σε ειδικής μορφής λιθιασική παγκρεατίτιδα, την μικρολιθιασική, όπου η διαγνωστική ακρίβεια των κλασικών απεικονιστικών τεχνικών αδυνατεί να διαπιστώσει την ύπαρξη μικρολιθίασης των χοληφόρων.²⁷

Στα σπάνια αίτια οξείας παγκρεατίτιδος περιλαμβάνονται η υπερασβεστιαμία (ανεξαρτήτως αιτιολογίας) καθώς και διάφορες υπερλιπιδαιμικές καταστάσεις (χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, ολικά λιπίδια).¹⁸

Το κατά πόσον η συγγενής ανωμαλία του διφυούς παγκρέατος (pancreas divisum) αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα οξείας παγκρεατίτιδος έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης και εν πολλοίς αντικρουόμενης βιβλιογραφικής αναφοράς, η παρούσα όμως θέση είναι ότι αποτελεί τυχαία συνύπαρξη και όχι προδιαθεσικό παράγοντα^{28,29}. Άλλες συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της περιοχής, όπως χοληδοχοκλήλη και δακτυλιοειδές πάγκρεας, φαίνεται ότι αποτελούν πράγματι προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδος.²⁹

Η εμφάνιση κλινικού συνδρόμου οξείας παγκρεατίτιδος ως επιπλοκή διενέργειας ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας, ERCP έχει αναφερθεί σε ποσοστό 3-15% επί του συνόλου των διενεργούμενων εξετάσεων. και ιδίως μεταθεραπευτικούς ενδοσκοπικούς χειρισμούς (παροδική υπεραμυλασαιμία, χωρίς κλινικό σύνδρομο παγκρεατίτιδος, παρατηρείται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών στους οποίους επιτυγχάνεται σκιαγράφιση του παγκρεατικού πόρου)³⁰.

Η λήψη επίσης ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδος. Το ακριβές ποσοστό της φαρμακευτικής παγκρεατίτιδας δεν είναι σαφώς προσδιορισμένο, υπολογίζεται όμως περίπου 2%. Αποδεδειγμένη αιτιολογική συσχέτιση, με δοκιμασίες επαναληψιμότητας, πρόκλησης σε πειραματόζωα καθώς και επανειλημμένων βιβλιογραφικών αναφορών, υπάρχει για την διδανοσίδη, το βαλπροϊκό

οξύ, τα παράγωγα του αμινοσαλικυλικού οξέος, τα οιστρογόνα, το ασβέστιο και τα παράγωγά του, τα αντιχοληνεστερασικά και το sodium stibogluconate. Πιθανή, αλλά όχι πλήρως αποδεδειγμένη συσχέτιση υφίσταται για τα θειαζιδικά διουρητικά την πενταμιδίνη τους ανασταλείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης την L-ασπαραγινάση τα αλκαλοειδή της *vinca rosea* (βινκριστίνη βινβλαστίνη) ορισμένα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη και την κλοζαπίνη. Ενδεχόμενη συσχέτιση υπάρχει για την αζαθειοπρίνη την φουροσεμίδη, τις τετρακυκλίνες, την μετρονιδαζόλη την ισονιαζίδη, την ριφαμπικίνη, τις σουλφοναμίδες, την κυκλοσπορίνη και μερικά αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά.^{31,32}

Αξίζει να σημειωθεί ότι κλινική οξεία παγκρεατίτιδα εμφανίζεται στο περίπου 3% των ασθενών που υποβάλλονται σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (ενδεχομένως και λόγω της χορηγούμενης αζαθειοπρίνης) και η οποία επιβαρύνει σημαντικά (64% θνητότης) την πρόγνωση των ασθενών αυτών.³³ Αυξημένη επίπτωση της νόσου έχει παρατηρηθεί επίσης τόσο στους υποβαλλόμενους σε μεταμόσχευση καρδιάς όσο και νεφρού (1.8% και 1.6% αντίστοιχα).³⁴

Η εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας είναι επίσης σχετικά συχνή, για διάφορους λόγους (χολολιθίαση, ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, θεραπεία με πενταμιδίνη καθώς και λοίμωξη από *Pneumocystis carinii* και *Mycobacterium avium intracellulare*) σε ασθενείς με HIV λοίμωξη (14%) και ιδίως σε αυτούς με < 500 mm³ CD4+ λεμφοκύτταρα.³⁵

Ιδιαίτερη τέλος μορφή σπάνιας παγκρεατίτιδος (η οποία μπορεί να λαμβάνει τους χαρακτήρες οξείας υποτροπιάζουσας ή χρόνιας παγκρεατίτιδος) αποτελούν η οικογενής (familial) και η κληρονομική (hereditary) παγκρεατίτιδα για τις οποίες έχει προσφάτως διαπιστωθεί ότι οφείλονται σε γενετικά αίτια και των οποίων τα υπεύθυνα γονίδια έχουν προσδιορισθεί.^{36,37} Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο αποτελεί το υψηλό ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου παγκρέατος στους πάσχοντες και οι γενετικές διαταραχές των ασθενών αυτών χρησιμοποιούνται τα τελευταία έτη (σε ερευνητικό τουλάχιστον επίπεδο) για προσδιορισμό της γενετικής βάσης τόσο του σπανίου κληρονομικού καρκίνου του παγκρέατος του κατά πολύ συνηθέστερου σποραδικού καρκίνου του παγκρέατος,³⁸ καθώς και της οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδος.³⁹

Το υπεύθυνο γονίδιο εντοπίστηκε καταρχάς στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7 (7q) και στην συνέχεια προσδιορίστηκε επακριβώς στο γονίδιο του κατιονικού θρυψινογόνου (cationic trypsinogen gene). Η γονιδιακή διαταραχή συνίσταται σε μοναδική σημειακή μετάλλαξη (Point mutation) του γονιδίου που έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της αργινίνης (R) με ιστιδίνη (H) στην θέση 117 της ακολουθίας

αμινοξέων του χυμοθρυψινογόνου, η οποία φέρεται πλέον διεθνώς ως R117H.⁴⁰ Στην συνέχεια, και σε δύο άλλες οικογένειες με κληρονομική παγκρεατίτιδα που δεν είχαν την μετάλλαξη R117H, προσδιορίσθηκε και άλλη μετάλλαξη του ίδιου τύπου (point mutation) στο ίδιο γονίδιο που είχε ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση της ισολευκίνης (I) με ασπαραγίνη (N) στην θέση 21 της ακολουθίας αμινοξέων του χυμοθρυψινογόνου και η οποία φέρεται πλέον διεθνώς ως N21I.⁴¹

3.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ολοκληρωμένη θεωρία για τους ακριβείς μηχανισμούς που υπεισέρχονται στην παθογένεια της οξείας παγκρεατίτιδος δεν έχει μέχρι σήμερα διατυπωθεί, παρά την περιγραφή και μελέτη της νόσου για περισσότερο από μία εκατονταετία περίπου.⁴² Το ανωτέρω γεγονός αντανακλάται και στο ότι δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ειδική και αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή με κλινική εφαρμογή που να μπορεί να αναστείλει ή να αναστρέψει την φυσική πορεία της νόσου.⁴³

Πλήρης ομοφωνία, από πολλών δεκαετιών, υπάρχει μόνο στο ότι η έναρξη της νόσου ταυτίζεται με ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων, που σε πλήρη εξέλιξη της νόσου (οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα), οδηγούν σε αυτοπεψία του παγκρέατος με πολύ υψηλά ποσοστά θνητότητας.⁴⁴ Δεν είναι επίσης πλήρως διευκρινισμένο γιατί η ανωτέρω διεργασία, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αναστέλλεται σε πρώιμα σχετικά στάδια με αποτέλεσμα την εμφάνιση σημαντικά ηπιώτερης και με χαμηλή θνητότητα μορφής της νόσου (οιδηματώδης παγκρεατίτιδα).⁴⁵

Στο πλαίσιο της προσπάθειας διευκρίνισης των παθογενετικών μηχανισμών έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν τόσο την έναρξη όσο και την εξέλιξη της νόσου.

Όσον αφορά την οξεία λιθιασική παγκρεατίτιδα αυτή πιθανότατα οφείλεται σε αύξηση της πίεσης στον παγκρεατικό πόρο κατά την δίοδο λίθου από το φύμα του Vater. Οι θεωρίες παλινδρόμησης χολής ή και δωδεκαδακτυλικού υγρού προς τον παγκρεατικό πόρο είναι λιγότερο πιθανές.⁴⁶ Στην περίπτωση της οξείας αλκοολικής παγκρεατίτιδας φαίνεται ότι το οινόπνευμα εκλύει τους παθογενετικούς μηχανισμούς αυξάνοντας τόσο την πίεση στο φύμα του Vater όσο και την γλοιότητα των παγκρεατικών εκκρίσεων οδηγώντας στην δημιουργία παχύρευστου παγκρεατικού υγρού το οποίο φαίνεται ότι δρα άμεσα τοξικά τόσο στα αδενοκύτταρα του παγκρέατος όσο και στο επιθήλιο του παγκρεατικού πόρου.⁴⁷ Η ενεργοποίηση των μηχανισμών αυτών επισυμβαίνει μετά πολλά έτη κατάχρησης οινοπνεύματος. Σε πολλές περιπτώσεις, η οξεία αλκοολική παγκρεατίτιδα μπορεί να αποτελεί το πρώτο επεισόδιο χρόνιας παγκρεατίτιδος.

Σε κάθε περίπτωση η επικρατούσα θεωρία είναι αυτή της ενδοπαγκρεατικής ενεργοποίησης της θρυψίνης και λιπάσης. Η ενεργοποίηση αυτή εκλύεται από την αύξηση της ενδοπαγκρεατικής, συγκέντρωσης ιόντων Ca^{++} η οποία αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα έναρξης των φλεγμονωδών διεργασιών της νόσου.⁴⁸

Η ενεργοποίηση της θρυψίνης οδηγεί σε:

α) έκλυση φωσφολιπάσης A2 η οποία ενεργοποιεί τους μηχανισμούς παρεγχυματικής νέκρωσης του παγκρέατος είναι δε υπεύθυνη και για την έκλυση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS).⁴⁹

β) ενεργοποίηση της ελαστάσης, υπεύθυνης για την παρατηρούμενη αιμορραγική διάθεση σε οξεία αιμορραγική (νεκρωτική) παγκρεατίτιδα.

γ) ενεργοποίηση της καλλικρεΐνης η οποία οδηγεί σε έκλυση αγγειοκινητικών κινινών, υπεύθυνες για την εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας καθώς και συστηματικής καταπληξίας (shock).⁵⁰

δ) ενεργοποίηση της θρομβοπλαστίνης προς θρομβίνη, υπεύθυνης για τις παρατηρούμενες διαταραχές πήξεως και ιδίως του συνδρόμου διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.

Η ενεργοποίηση της λιπάσης αποτελεί τον κύριο παθογενετικό παράγοντα για την παρατηρούμενη νέκρωση του περιπαγκρεατικού λίπους. Οι ανωτέρω περιγραφέντες μηχανισμοί δεν αποτελούν ανεξάρτητες διαδικασίες, αλλά ευρίσκονται σε στενή αλληλεπίδραση μεταξύ τους με αποτέλεσμα την δημιουργία του φλεγμονώδους «καταρράκτη» της οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδος.⁴⁵

Είναι προφανές ότι κατά την διεργασία των ανωτέρω περιγραφέντων παθογενετικών μηχανισμών υπεισέρχεται και η ενεργοποίηση πολλών άλλων παραγόντων ή και διαταραχών της ομοιοστασίας τόσο στο όργανο-στόχο (πάγκρεας και περιπαγκρεατικοί ιστοί) όσο και άλλων οργάνων ή συστημάτων. Στους ανωτέρω παράγοντες καθώς και τις άλλες επιμέρους διαταραχές περιλαμβάνονται:

α) ενεργοποίηση του συστήματος μονοκυττάρων/μακροφάγων με αποτέλεσμα την έκλυση ευοδωτικών της φλεγμονής κυτταροκινών (pro-inflammatory cytokines) όπως του παράγοντα νέκρωσης (TNFα),⁵¹ ιντερλευκίνης-6 (IL-6),⁵² ιντερλευκίνης-8 (IL-8)⁵³ και ιντερλευκίνης-1 β (IL-1 β).⁵⁴ Αντίθετα, τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-10 (IL-10), η οποία ασκεί έντονη αντιφλεγμονώδη δράση, έχουν ευρεθεί σημαντικά ελαττωμένα.⁵⁵ Το γεγονός αυτό έχει οδηγήσει και σε θεραπευτική χορήγηση συνθετικής IL-10 σε πειραματόζωα με προκλητή οξεία παγκρεατίτιδα με ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα.⁵⁶

β) απελευθέρωση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet activation factor-PAF) από ενδοθηλιακά κύτταρα, ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια.⁵⁷ Σημειώνεται ότι ένας ανταγωνιστής του ανωτέρου παράγοντα (PAF inhibitor), η λεξιπαφάνη (lexipafant) έχει χρησιμοποιηθεί με πολύ ενθαρρυντικά αρχικά αποτελέσματα για την θεραπευτική αντιμετώπιση της οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδος.⁵⁸

γ) αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide-NO), σημαντικού διαμεσολαβητή (mediator) της φλεγμονώδους διεργασίας, από ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα.⁵⁹

δ) απελευθέρωση βακτηριδιακών ενδοτοξινών (ενδοτοξιναιμία) οι οποίες έχουν απομονωθεί σε ορισμένα περιστατικά νεκρωτικών παγκρεατίτιδων. Ενδεχομένως η είσοδός τους στην συστηματική κυκλοφορία μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του ήπατος με αποτέλεσμα αδυναμία εξουδετέρωσής τους από την κυκλοφορία.⁶⁰

ε) σημαντικού βαθμού αύξηση της διαπερατότητας του επιθηλίου του συστήματος του παγκρεατικού πόρου (αποτέλεσμα της έντονης φλεγμονώδους διεργασίας) με αποτέλεσμα διάχυση των παγκρεατικών ενζύμων στον διάμεσο χώρο του παγκρεατικού παρεγχύματος.⁶¹

στ) τοξική βλάβη των παγκρεατικών αδενοκυττάρων από σαπυνοποιητικές ουσίες (detergents) η δημιουργία των οποίων ευνοείται από τις υψηλές συγκεντρώσεις ιόντων Ca^{++} .⁶²

ζ) πρόωρη ενεργοποίηση του θρυψινογόνου λόγω υδρόλυσης του πεπτιδίου ενεργοποίησης του θρυψινογόνου (Trypsinogen activation peptide -TAP), όπως αυτό έχει αποδειχθεί σε πειραματική οξεία παγκρεατίτιδα.⁶³

η) ενεργοποίηση του μηχανισμού οξειδωτικού stress μέσω απελευθέρωσης ελεύθερων ριζών οξυγόνου οι οποίες οδηγούν σε πρόωρη και ταχεία ενεργοποίηση της θρυψίνης.⁶⁴

θ) ενεργοποίηση του μηχανισμού γενικευμένης σήψης η οποία φαίνεται να οφείλεται σε βακτηριδιακή μετανάστευση από διάφορες εστίες (αιματογενώς, διατοιχωματικά ή μέσω των λεμφαγγείων από το παχύ έντερο, από ασκίτικό υγρό, από το χοληφόρο δένδρο ή και από το δωδεκαδάκτυλο) και είσοδό τους στον παγκρεατικό πόρο. Ο ανωτέρω μηχανισμός ευοδώνεται περαιτέρω λόγω έκπτωσης και των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού.⁶⁵

3.3 ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι μια δυνητικά θανατηφόρος νόσος με μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων και βαρύτητας προσβολής που ποικίλλει μεταξύ ήπιας και αυτοπεριοριζόμενης προσβολής μέχρις ταχέως εξελισσόμενης νόσου που μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο. Τα ποσοστά θνητότητας της νόσου ποικίλλουν ανάλογα μεταξύ 0% σε ήπια προσβολή και περίπου 10% σε άσηπτη και 25% σε επιμολυσμένη οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα.⁶⁶

Η κλινική συμπτωματολογία της νόσου είναι ευρεία και μπορεί να περιλαμβάνει ποικίλα συμπτώματα (**πίν.3**).

Πίνακας 3: Συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας

-Επιγαστρικό άλγος 92%
-Ναυτία-Έμετος 80%
-Πυρετός 76%
-Περιτοναϊσμός 68%
-Μετεωρισμός 65%
-Ταχυκαρδία 65%
-Ίκτερο 28%
-Δύσπνοια 10%
-Shock 10%
-Αιματέμεση-Μέλαινα 5%

Πρέπει να τονισθεί ότι λόγω της ποικιλίας τόσο του είδους των συμπτωμάτων όσο και της βαρύτητάς τους (καθώς και της αδυναμίας ενίοτε των εργαστηριακών διαγνωστικών εξετάσεων να θέσουν την ακριβή διάγνωση), υπάρχει ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων όπου η διάγνωση δεν κατέστη δυνατόν να τεθεί εν ζωή αλλά μόνον νεκροτομικά.⁶⁷

Η αρχική βαρύτης των συμπτωμάτων δεν αποτελεί ασφαλή προγνωστικό δείκτη της βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας και για τον λόγο αυτό, και αναλόγως των δεδομένων είτε των συνδυασμένων (APACHE II, SAPS, Ranson, Glasgow)⁶⁸ είτε των μεμονωμένων ή μοναδικών (εκχυμώσεις κοιλιακού τοιχώματος, παχυσαρκία με BMI >30, ακτινογραφία θώρακος, δυναμική υπολογιστική τομογραφία, επίπεδα φωσφολιπάσης A₂, πεπτιδίου ενεργοποίησης θρυψινογόνου-TAP, πεπτιδίου ενεργοποίησης καρβόξυπεπτιδάσης-CAPAP, ιντερλευκίνης-8, ιντερλευκίνης-6, ελαστάσης, πολυμορφοπυρήνων-PMN elastase, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης-CRP,

παράγοντα νέκρωσης- TNFα, πρωτεΐνης συνδεόμενης με την παγκρεατίτιδα- PAP)⁶⁹ δεικτών βαρύτητας προσβολής και πρόγνωσης, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει κατ' αρχήν τουλάχιστον να νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).⁷⁰

Παρά το ότι η κλινική εικόνα δεν αποτελεί ασφαλή προγνωστικό δείκτη, η πτώση της αρτηριακής πίεσης (με ή χωρίς shock), η εμφάνιση ολιγουρίας η ανουρίας, η δύσπνοια, η εμφάνιση διαταραχών της πήξεως του αίματος, η πτώση του ασθενούς κωματώδη ή προκωματώδη κατάσταση καθώς και η εμφάνιση εκχυμώσεων στο κοιλιακό τοίχωμα (σημεία Cullen και Gray-Turner, ενδεικτικά οπισθοπεριτοναϊκής είναι ενδεικτικά βαρείας προσβολής της νόσου).⁷¹

Η παρουσία επίσης συγκεκριμένων κλινικών εκδηλώσεων είναι ενδεικτική εμφάνισης διάφορων επιπλοκών της νόσου όπως σημειώνεται κατωτέρω⁷²:

-Έμετοι: Πίεση (ή απόφραξη) δωδεκαδακτύλου, παραλυτικός ειλεός.

-Ίκτερος: Πίεση ή απόφραξη χοληδόχου πόρου.

-Διάταση κοιλίας: Ύπαρξη ασκτικής συλλογής, παραλυτικός ειλεός.

-Σημαντικού βαθμού πτώση αιματοκρίτη: Αιμορραγία πεπτικού (πεπτικό έλκος, σύνδρομο Mallory-Weiss), ενδοκοιλιακή αιμορραγία (αιμορραγική νέκρωση, ρήξη σπληνός, αιμορραγική διάθεση).

-Παρουσία σηπτικών φαινομένων: Επιμολυνθείσα αιμορραγική νέκρωση, δημιουργία αποστημάτων.

3.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

3.4.1 Κλινικά σημεία και συμπτώματα

Στην οξεία παγκρεατίτιδα το συχνότερο σύμπτωμα που αναφέρεται και που υπάρχει σχεδόν σε κάθε περίπτωση είναι το κοιλιακό άλγος. Ο ασθενής παραπονείται για άλγος που εντοπίζεται είτε μόνο στο επιγάστριο είτε στο επιγάστριο και την αριστερά άνω κοιλία ή σε ολόκληρη την άνω κοιλία. Στις μισές περίπου περιπτώσεις το άλγος αντανακλά στην ράχη ενώ σε λιγότερες περιπτώσεις μπορεί να αντανακλά στο πρόσθιο ημιθωράκιο αριστερά, τον αριστερό ώμο ή την δεξιά άνω κοιλία ή την κάτω κοιλία. Στις περιπτώσεις που το άλγος αφορά την δεξιά άνω κοιλία ή την κάτω κοιλία θα πρέπει μάλλον να αποδοθεί στην διασπορά παγκρεατικού εξιδρώματος (χημική περιτοναϊκή αντίδραση) κατά μήκος του εγκάρσιου μεσοκόλου και των παρακολικών αυλάκων προς το τυφλό (δεξιά) ή το σιγμοειδές (αριστερά). Γενικά το άλγος είναι πιο έντονο στην άνω από την κάτω κοιλία.

Το άλγος στην οξεία παγκρεατίτιδα περιγράφεται κλασικά ότι έχει αιφνίδια έναρξη. Αν και σε μερικούς ασθενείς η ένταση του πόνου έχει βαθμιαία αύξηση και

φθάνει στη μέγιστη έντασή του μετά από μερικές ώρες εντούτοις στις περισσότερες περιπτώσεις ο πόνος αρχίζει αιφνίδια και φθάνει στη μέγιστη ένταση μέσα σε 10-30 λεπτά. Η ένταση του πόνου είναι σταθερή και πολύ σπάνια παρουσιάζει διακυμάνσεις. Εάν αφεθεί χωρίς αντιμετώπιση μπορεί να επιμένει για αρκετές ώρες ακόμη και ημέρες. Ο πόνος της οξείας παγκρεατίτιδας είναι ίσως ο ισχυρότερος πόνος που μπορεί να περιγραφεί από πάσχοντα (σε μία υποθετική κλίμακα πόνου από 1 έως 10, όπου το 10 ισοδυναμεί με μη ανεκτό πόνο, η ισχύς του πόνου στην οξεία παγκρεατίτιδα αντιστοιχεί συχνά στο 10). Η διάρκεια του πόνου σε περιπτώσεις πρώτων επεισοδίων οξείας παγκρεατίτιδας είναι γενικά μεγαλύτερη στην αλκοολική από ότι στην λιθισιακή παγκρεατίτιδα (διαρκεί κατά μέσο όρο 6 και 3,6 ημέρες αντίστοιχα).

Μολονότι ο πόνος είναι κατά κανόνα το κυρίαρχο σύμπτωμα στην οξεία παγκρεατίτιδα εντούτοις υπάρχουν περιπτώσεις χωρίς πόνο. Η συνηθέστερη μορφή ανώδυνης οξείας παγκρεατίτιδας είναι η μετεγχειρητική (κυρίως μετά από εργώδεις επεμβάσεις στην άνω κοιλία π.χ. γαστρεκτομές, σπληνεκτομή ή σε επεμβάσεις της περιοχής αυτής όπου απαιτήθηκαν χειρισμοί συμπίεσης ή σύνθλιψης του παγκρέατος) και κατά δεύτερο λόγο η οξεία παγκρεατίτιδα που μπορεί να εγκατασταθεί μετά από τυφλό τραύμα της άνω κοιλίας. Στις περιπτώσεις αυτές η απουσία πόνου μπορεί να οφείλεται και σε συγκάλυψη από την χορήγηση ισχυρών αναλγητικών φαρμάκων που κλασικά χορηγούνται τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες ή μετά από τραύμα. Χωρίς αμφιβολία περιπτώσεις όπως οι προαναφερθείσες συμβάλλουν αφενός μεν στην αύξηση του ποσοστού μη αποκαλυπτόμενων οξείων παγκρεατίτιδων και αφετέρου στην αύξηση της μετεγχειρητικής ή μετατραυματικής νοσηρότητας και θνητότητας. Σε τέτοιες περιπτώσεις η αποκάλυψη θα στηριχθεί στον προληπτικό προσδιορισμό της αμυλάσης ορού και ούρων.

Η ναυτία και, σε βαρείες περιπτώσεις, ο έμετος είναι επίσης συχνά συμπτώματα σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Τόσο η ναυτία όσο και ο έμετος συνήθως οφείλονται στο έντονο κοιλιακό άλγος και στον ερεθισμό του οπισθίου τοιχώματος του στομάχου από επέκταση της οπισθοπεριτοναϊκής φλεγμονής προς τα εμπρός. Μία πιθανή επίσης ερμηνεία του εμέτου (και λιγότερο της συνοδού ναυτίας) είναι η συλλογή υγρού (σε βαρείες περιπτώσεις) στον ελάχιστο επιπλοϊκό θύλακο που μπορεί να προκαλεί απόφραξη του πυλωρού και/ή γαστρική διάταση. Για τους λόγους αυτούς (αλλά και για άλλους) η ρινογαστρική αναρρόφηση είναι ιδιαίτερα ευεργετική.

3.4.2 Φυσική εξέταση

Σε ήπιες περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας τα ζωτικά σημεία μπορεί να είναι σχετικά σταθερά και ο ασθενής να μην δίνει την εικόνα βαρέως πάσχοντος. Αντίθετα σε βαρείς περιπτώσεις ακόμη και με την πρώτη απλή επισκόπηση η εικόνα του βαρέως πάσχοντος ασθενούς είναι έκδηλη.

Συνήθως οι ασθενείς είναι ανήσυχοι με μία έκδηλη αγωνία στο πρόσωπο και έχουν δυσκολία στο να βρουν μία στάση που θα τους προσφέρει ανακούφιση από τον πόνο. Επισκοπικά διαπιστώνεται μία ποικίλλουσα κυάνωση του προσώπου και των άκρων που συνήθως οφείλεται σε άλλοτε άλλου βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια ή και διαφυγής από κατάληψη του κυψελιδικού χώρου και ταχύπνοια. Στην εγκατάσταση αναπνευστικής δυσχέρειας επίσης συμβάλλουν σημαντικά ο ερεθισμός του αριστερού και ίσως του δεξιού ημιδιαφράγματος, η εξελισσόμενη υπεζωκοτική συλλογή (ιδίως αριστερά), ο έντονος κοιλιακός πόνος που καθιστούν γρήγορες τις αναπνευστικές κινήσεις και η παρουσία υγρού (η ποσότητα ποικίλλει ανάλογα με την βαρύτητα) στην περιτοναϊκή κοιλότητα (ασκίτης). Παράλληλα, επίσης διαπιστώνεται στις περισσότερες περιπτώσεις ικτερική χρώση των επιπεφυκότων που οφείλεται σε αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης είτε από συμπίεση του χοληδόχου πόρου συνέπεια οιδηματώδους διόγκωσης της κεφαλής του παγκρέατος (αρχικά επεισόδια αλκοολικής οξείας παγκρεατίτιδας και λιθιασικής οξείας παγκρεατίτιδας) είτε σε απόφραξη της εκβολής του χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο από ενσφήνωση λίθου στο φύμα του Vater (οξεία παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας επί κοινής εκβολής).

Η αρτηριακή πίεση συνήθως ανευρίσκεται χαμηλή και διαπιστώνεται ταχυκαρδία που οφείλεται στην εγκαθιστάμενη και εξελισσόμενη υποογκαιμία συνεπεία κυρίως της απώλειας υγρών στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Κατά κανόνα διαπιστώνεται αύξηση της θερμοκρασίας (μέχρι 38°-38,5°C). Η εικόνα του δέρματος παρακολουθεί την εξέλιξη της αναπνευστικής και κυκλοφοριακής επιβάρυνσης και κατά κανόνα εμφανίζει τις αντίστοιχες εκδηλώσεις (μπορεί να είναι ψυχρό, θερμό, ξηρό, κυανωτικό κλπ).

Η λεπτομερειακή φυσική εξέταση επιβάλλεται να γίνει και για λόγους αναζήτησης της αιτιολογίας της παγκρεατίτιδας. Μολονότι οι συχνότερες αιτίες, όπως προαναφέρθηκε, είναι η χολολιθίαση και ο αλκοολισμός εντούτοις σε ποσοστό που κυμαίνεται από 15-25% κ αιτία μπορεί να είναι α) η υπερτριγλυκεριδαιμία (ύπαρξη λιποειδικών τόξων και ξανθωμάτων), β) ο υπερπαραθυρεοειδισμός – υπερασβεστιαίμια (ύπαρξη ζωνοειδούς κερατοπάθειας στα πλάγια όρια του κερατοειδούς), γ) η υπερκορτιζολαιμία -ενδογενής ή συνηθέστερα εξωγενής -(κλινικά σημεία συνδρόμου Cushing).

Η εμφάνιση τετανίας είναι μία σπάνια μεν αλλά θανατηφόρος μεταβολική επιπλοκή της οξείας παγκρεατίτιδας. Οφείλεται σε μία δραματική μείωση του ασβεστίου που επισυμβαίνει για πολλούς λόγους. Ιδιαίτερα συνήθης είναι η διαπιστούμενη υπασβεστιαμία χωρίς κλινικές εκδηλώσεις.

Η εργαστηριακή αυτή διαπίστωση θα πρέπει να αναζητείται κλασικά και εφ' όσον ανευρεθεί υπασβεστιαμία να αξιολογείται σωστά και να διορθώνεται με ορθή εκτίμηση των απωλειών ασβεστίου και χορήγηση ασβεστίου ενδοφλέβια και πλάσματος.

Σε λίγες ευτυχώς περιπτώσεις πια σήμερα (<3%) διαπιστώνεται η ύπαρξη εκχυμώσεων στις οσφυϊκές χώρες άμφω (σημείο Grey-Turner) ή στον ομφαλό (σημείο Cullen). Η ύπαρξη των σημείων αυτών στην οξεία παγκρεατίτιδα οφείλεται σε αιμορραγική διήθηση των περιοχών αυτών και συνοδεύεται από εξαιρετικά κακή πρόγνωση (η θνητότητα φτάνει στο 35%). Σε ακόμη πιο σπάνιες περιπτώσεις επισκοπικά μπορεί να διαπιστωθεί η ύπαρξη διογκωμένου σκοτεινόχρωμου οσχέου ή πέους ή ακόμη η ύπαρξη νεκρώσεων του υποδορίου λίπους (μικρά επώδυνα ερυθρά οζίδια διαμέτρου μικρότερης των 2 εκατοστών που εντοπίζονται κυρίως στα άκρα, τον καρπό, τους γλουτούς και μερικές φορές στην κεφαλή και σπανιότερα ενδοαρθρικά).

Η συμπλήρωση της φυσικής εξέτασης του θώρακα και της καρδιάς με ακρόαση και επίκρουση μπορεί να αποκαλύψει ή να επιβεβαιώσει την ύπαρξη υπεζωκοτικής συλλογής και περικαρδιακής, ιδίως σε βαρείες περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας.

Η ψηλάφηση της κοιλίας θα αποκαλύψει επιγαστρική ευαισθησία σχεδόν σε όλους τους αρρώστους με οξεία παγκρεατίτιδα η οποία κατά κανόνα επεκτείνεται προς τα αριστερά σε περιπτώσεις ήπιων μορφών. Σε βαρύτερες καταστάσεις η ευαισθησία και η περιτοναϊκή αντίδραση μπορεί να αφορούν όλη την κοιλία, να συνυπάρχει μυϊκή αντίσταση και αναπηδώσα ευαισθησία και η εικόνα να δίνει την εντύπωση οξείας χειρουργικής κοιλίας.

Η παρουσία ασκητικού υγρού άλλοτε άλλης ποσότητας είναι επίσης σύνηθες εύρημα πιο συχνά απαντώμενο σε αλκοολικής αιτιολογίας παγκρεατίτιδες όπου συνδυάζεται με διόγκωση ήπατος και σπληνός. Η ακρόαση της κοιλίας θα αποκαλύψει απουσία εντερικών ήχων στο 25% των ορωδών μορφών και στο 95% των νεκρωτικών οξείων παγκρεατίτιδων.

Αν και αναφέρεται κλασικά ότι η χρήση υπερήχων και κυρίως της αξονικής υπολογιστικής τομογραφίας έχουν κάνει ευκολότερη σήμερα τη διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας εντούτοις, αυτό δεν είναι αληθές. Στην πραγματικότητα οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι (ιδιαίτερα η ΥΑΤ) έχουν συμβάλει σημαντικά, μεταξύ άλλων, στην επιβεβαίωση της κλινικής υποψίας και/ή διάγνωσης της νόσου, δεδομένου ότι οι

δύο θαυμάσιες αυτές απεικονιστικές μέθοδοι αρχίζουν να προσφέρουν τα πλεονεκτήματά τους όταν υπάρξει πρώτα κλινική υποψία ή διάγνωση και όχι χωρίς αυτές.

Σήμερα δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι αυτό που μπορεί να σώσει έναν άρρωστο με οξεία παγκρεατίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας δεν είναι τόσο οι απεικονιστικές μέθοδοι, όσο είναι η έγκαιρη κλινική διάγνωση (εάν είναι δυνατόν μέσα στο πρώτο 48ωρο από της έναρξης του επεισοδίου) και η έγκαιρη έναρξη εφαρμογής της απαραίτητης συντηρητικής θεραπείας.

B) Εργαστηριακές εξετάσεις

3.5 Ένζυμα

α) Αμυλάση ορού

Μολονότι πρώτος ο Wohlgemuth το 1929 διαπίστωσε αυξημένη την αμυλάση στα ούρα ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα εντούτοις ο Elman άρχισε το 1929 να προσδιορίζει την αμυλάση στον ορό συστηματικά για την διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας. Έκτοτε το ενδιαφέρον αυξήθηκε και σταδιακά αναπτύχθηκαν μέθοδοι προσδιορισμού και άλλων ενζύμων. Σήμερα υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες που αφορούν την διαγνωστική αξία των αυξημένων επιπέδων της αμυλάσης στον ορό και τα ούρα ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα και την αξία της σε σύγκριση με τα επίπεδα άλλων ενζύμων (π.χ. λιπάσης).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η αμυλάση βρίσκεται σε εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις στο πάγκρεας και τους σιελογόνους αδένες. Μικρές ποσότητες αμυλάσης βρίσκονται επίσης στις σάλπιγγες, τους πνεύμονες, τα δάκρυα, τον ιδρώτα και το ανθρώπειο γάλα. Στο λεπτό έντερο υπάρχει προσροφημένη παγκρεατική αμυλάση. Το ίδιο το έντερο δεν φαίνεται να έχει την ικανότητα να παράγει αληθή α-αμυλάση. Έτσι, σε περιπτώσεις εκτεταμένης νέκρωσης του εντέρου η αύξηση της αμυλάσης που μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από οξεία παγκρεατίτιδα οφείλεται σε επαναρόφηση της ενδοαυλικής αμυλάσης.

Η απόφραξη των εκφορητικών πόρων και/ή η φλεγμονή του παγκρέατος (π.χ. παγκρεατίτις) και των σιελογόνων αδένων (π.χ. παρωτίτις) οδηγούν την αμυλάση να εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία είτε απ' ευθείας είτε μέσω του λεμφικού συστήματος αυξάνοντας τα επίπεδα του ενζύμου αρχικά στον ορό και στην συνέχεια, λόγω κάθαρσης, στα ούρα.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα του προσδιορισμού της αμυλάσης του ορού στην διάγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας μέσα στο πρώτο 48ωρο είναι εξαιρετικά υψηλές

(81% και 89% αντίστοιχα) και καθιστούν την εξέταση αυτή το σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση άλλων μεθόδων. Ωστόσο, μετά το πρώτο 48ωρο τα επίπεδα μειώνονται ταχέως και έχει βρεθεί ότι η αμυλάση είναι το πρώτο ένζυμο που τα επίπεδά του στον ορό θα επιστρέψουν στα φυσιολογικά όρια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αμυλάση απομακρύνεται από τον ορό με ένα χρόνο ημιζωής 10 ωρών, που κλινικά σημαίνει ότι ακόμη και υψηλές τιμές μπορεί να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα μέσα σε 24 ώρες εάν νέες ποσότητες του ενζύμου δεν προστεθούν. Οι διαπιστώσεις αυτές προσδίδουν αφ' ενός πλεονεκτήματα και αφ' ετέρου μειονεκτήματα στην κλινική αξιολόγηση της αμυλάσης στην οξεία παγκρεατίτιδα. Έτσι, ενώ χωρίς αμφιβολία θα πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα στο πρώτο 48ωρο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της οξείας παγκρεατίτιδας, μετά από αυτό τα επίπεδα της αμυλάσης θα πρέπει να αξιολογούνται με επιφύλαξη και αντί αυτής να χρησιμοποιείται για αρχική διάγνωση ο προσδιορισμός της λιπάσης του ορού τα επίπεδα της οποίας παραμένουν υψηλά.

Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η εξέλιξη των επιπέδων της αμυλάσης συσχετίζεται καλά με την κλινική εικόνα. Έτσι, η σταδιακή πτώση των επιπέδων της αμυλάσης βρέθηκε να συμβαδίζει με την κλινική αποκατάσταση ιδιαίτερα σε ότι αφορά την ύφεση του πόνου.

Σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα ο προσδιορισμός της αμυλάσης του ορού έχει ιδιαίτερα κλινική σημασία όχι μόνον για την διάγνωση, όπως προαναφέρθηκε, αλλά και για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Έτσι, ο καθημερινός προσδιορισμός των επιπέδων της αμυλάσης και ο συσχετισμός τους με την εικόνα μπορούν να αποτελέσουν αρκετά ασφαλή κριτήρια σταδιακής βελτίωσης ή εμμονής της νόσου. Εξάλλου πολύ χαμηλά επίπεδα αμυλάσης ή δραματική πτώση των επιπέδων αμυλάσης στον ορό συνδυαζόμενα με βαρεία κλινική εικόνα σημαίνουν κατά κανόνα εκτεταμένη νέκρωση του παγκρέατος και κακή πρόγνωση.

Στο πρόσφατο παρελθόν έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες συσχετισμού των επιπέδων της αμυλάσης με την αιτιολογία σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας. Αρκετοί ερευνητές θεωρούν ότι επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας με χαμηλά επίπεδα αμυλάσης ορού αναμένονται να ευρεθούν σε επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας αλκοολικής αιτιολογίας πιο συχνά από ότι σε οξείες παγκρεατίτιδες άλλης αιτιολογίας. Η ευρεία αλληλοεπικάλυψη όμως που υπάρχει δείχνει ότι η διαπιστώσεις αυτές δεν είναι τόσο ασφαλείς για πρώιμη αιτιολογική διαφοροδιάγνωση. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι ο προσδιορισμός στο ορό της CD-τρανσφερρίνης (carbohydrate-deficient transferrin) για την επιβεβαίωση της οξείας παγκρεατίτιδας αλκοολικής αιτιολογίας είναι πολύ πιο

αξιόπιστες (ευαισθησία 75% -ειδικότητα 100%) από ότι ο προσδιορισμός των επιπέδων της αμυλάσης.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην αξιολόγηση των επιπέδων της αμυλάσης του ορού σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα υπερλιπιδαιμικής αιτιολογίας. Σε ποσοστό 50% περίπου τέτοιων περιπτώσεων τόσο η αμυλάση όσο και η λιπάση του ορού δεν είναι αυξημένες. Το εύρημα αυτό έχει αποδοθεί στην ύπαρξη κάποιων αναστολέων των ενζύμων αυτών στον ορό τέτοιων ασθενών χωρίς να έχει απόλυτα επιβεβαιωθεί. Ιδιαίτερα χρήσιμη σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η μέθοδος της αραίωσης του ορού των πασχόντων και στην συνέχεια ο προσδιορισμός των ενζύμων.

Συμπερασματικά σε ασθενείς με τυπική συμπτωματολογία οξείας παγκρεατίτιδας και αύξηση των επιπέδων της αμυλάσης στο ορό πάνω από το 3πλάσιο μέσα στο πρώτο 48ωρο (σε καθυστερημένες προσελεύσεις) η διαγνωστική αξία της αμυλάσης μειώνεται σημαντικά και αυξάνεται εκείνη της λιπάσης, της τρυψίνης και της ελαστάσης-1 οι οποίες και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται παράλληλα με την αμυλάση.

Θα πρέπει, τέλος, να τονισθεί ότι μία μεγάλη ποικιλία παθολογικών καταστάσεων άλλων από την οξεία παγκρεατίτιδα μπορούν να προκαλέσουν υπεραμυλασαιμία. Στις περιπτώσεις αυτές η διαφορική διάγνωση μπορεί να διευκολυνθεί σημαντικά από τον εργαστηριακό διαχωρισμό της αμυλάσης σε παγκρεατική και σιαλογονική ισοαμυλάση. Η διαδικασία αυτή θα πρέπει να εφαρμόζεται ιδιαίτερα εκεί όπου το ιστορικό και οι απεικονιστικές ή/και οι ενδοσκοπικές εξετάσεις δεν ερμηνεύουν τον λόγο για εξωπαγκρεατική υπεραμυλασαιμία.

β) Αμυλάση ούρων

Όπως προαναφέρθηκε σημαντικές ποσότητες της αμυλάσης του ορού αναμένεται να απομακρυνθούν μέσα σε λίγες ώρες από τον ορό κυρίως μέσω της νεφρικής οδού και να αναβρεθούν στα ούρα. Έχει διαπιστωθεί ότι η συγκέντρωση της αμυλάσης δεν διαφέρει μεταξύ ενός τυχαίου δείγματος ούρων και μίας 2ωρης συλλογής. Αυτό στην κλινική πράξη σημαίνει ότι ο προσδιορισμός της αμυλάσης των ούρων είναι το ίδιο αξιόπιστος με εκείνη του ορού με την αυστηρή προϋπόθεση ότι υφίσταται φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

γ) Λιπάση ορού

Η λιπάση είναι ένα ένζυμο (M.B. 58.000 daltons) που καταλύει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε διγλυκερίδια και λιπαρά οξέα. Παρά το γεγονός ότι η λιπάση του ορού προέρχεται κατά κύριο λόγο από το πάγκρεας εντούτοις το ένζυμο αυτό ανευρίσκεται σε

σημαντικές ποσότητες στο ήπαρ, τον στόμαχο και την γλώσσα. Επειδή μέχρι πρόσφατα οι μέθοδοι προσδιορισμού της λιπάσης στον ορό ήταν αρκετά χρονοβόρες και δαπανηρές, ο προσδιορισμός της, παρά τα σοβαρά πλεονεκτήματα που έχει στις περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας, δεν έτυχε ευρείας κλινικής χρήσης.

Η ευαισθησία του προσδιορισμού της λιπάσης, κυμαίνεται από 85-100% και η ειδικότητα σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας έχει θεωρηθεί ότι είναι γενικά εξαιρετική. Σε σύγκριση με τα επίπεδα της αμυλάσης έχει διαπιστωθεί από πολυάριθμες μελέτες ότι η ευαισθησία των επιπέδων της λιπάσης (> 3πλάσιου) στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της οξείας παγκρεατίτιδας ήταν 100% και η ειδικότητα 99% (ευαισθησία και ειδικότητα επιπέδων αμυλάσης 72% και 99% αντίστοιχα).

Μετά από την διαπίστωση ότι ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα αλκοολικής αιτιολογίας έχουν υψηλά επίπεδα λιπάσης και ασθενείς με παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας έχουν υψηλά επίπεδα αμυλάσης στον ορό, έγιναν προσπάθειες να χρησιμοποιηθεί ο λόγος λιπάσης ορού/αμυλάσης ορού για μία αιτιολογική διάκριση μεταξύ των δύο καταστάσεων. Μολονότι αρχικά φάνηκε ότι ένας λόγος 2:1 θα μπορούσε να είναι διαγνωστικά ασφαλής εντούτοις στην συνέχεια πολλές μελέτες έδειξαν ότι απαιτείται υψηλός λόγος (>5) για να αποδεκτή αιτιολογική διαφοροποίηση.

Έτσι, η μέτρηση των επιπέδων της λιπάσης στον ορό φαίνεται να έχει τρία σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με την μέτρηση των επιπέδων της αμυλάσης:

1. Αυξημένη ευαισθησία στο να διακρίνει την οξεία αλκοολική παγκρεατίτιδα.
2. Ικανότητα να επιβεβαιώνει την παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που προσέρχονται αρκετές ημέρες μετά από την έναρξη του επεισοδίου.
3. Χρησιμότητα στην αποκάλυψη της παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα αμυλάσης.

Συμπερασματικά και με βάση το γεγονός ότι τα επίπεδα της αμυλάσης, όπως προαναφέρθηκε, συσχετίζονται εξαιρετικά καλά με τα κλινικά συμπτώματα, φαίνεται πως η καλύτερη αξιοποίηση επιτυγχάνεται με προσδιορισμό τόσο της αμυλάσης όσο και της λιπάσης ταυτόχρονα τουλάχιστο κατά την εισαγωγή ασθενών στους οποίους υπάρχει υποψία οξείας παγκρεατίτιδας.

δ) Θρυψίνη, Ελαστάση-1, Φωσφολιπάση A, TAP

Η θρυψίνη είναι μία πρωτεάση που ευρίσκεται κατά αποκλειστικότητα στο πάγκρεας. επομένως τα επίπεδα της θρυψίνης στον ορό θα μπορούσαν να πληρούν τα ιδανικά κριτήρια τουλάχιστον της ειδικότητας της εξέτασης για το συγκεκριμένο όργανο.

Η ελαστάση –1 του ορού είναι ένα παγκρεατικό ένζυμο που έχει εξειδικευμένη ελαστολυτική δράση και διαδραματίζει έναν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη αγγειακών επιπλοκών στην οξεία παγκρεατίτιδα.

Η φωσφολιπάση -A2 είναι ένα λιπολυτικό ένζυμο το οποίο υδρολύει τα φωσφολιπίδια. Το ένζυμο αυτό πιστεύεται ότι παίζει έναν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της οξείας παγκρεατίτιδας.

Τα επίπεδα των τριών προαναφερθέντων ενζύμων αυξάνονται στον ορό σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας και τουλάχιστον δύο από αυτά (η θρυψίνη και η ελαστάση) μειώνονται στον ορό πολύ πιο αργά από ότι η αμυλάση και η λιπάση. Έτσι, ενώ θα μπορούσαν να είναι ιδανικά για την εργαστηριακή επιβεβαίωση και παρακολούθηση της οξείας παγκρεατίτιδας, το κόστος προσδιορισμού τους και η χρονοβόρα διαδικασία για την μέτρησή τους τα έχουν οδηγήσει σε εξαιρετικά περιορισμένη κλινική χρήση.

Η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά με προσδιορισμό της ενεργοποίησης των εκκρινόμενων πεπτιδίων (TAP = Trypsinogen activation peptides). Η συγκέντρωση στα ούρα των TAP έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται πολύ στενά με την βαρύτητα φέρθηκε, της νόσου.

Ωστόσο και στην περίπτωση των TAP όπως και των τριών προαναφερθέντων ενζύμων οι δυσκολίες που υπάρχουν στη μέθοδο προσδιορισμού (ραδιοανοσοβιολογικός προσδιορισμός) καθιστούν την εξέταση αυτή απαγορευτική για την χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη.

3.6 Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

Στους ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα μία σειρά από εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει οπωσδήποτε να γίνονται σχεδόν καθημερινά όχι μόνο για να παρακολουθείται στενά η λειτουργία των διαφόρων οργάνων και συστημάτων και να γίνονται άμεσα οι σχετικές διορθώσεις αλλά και για να προσδιορίζεται η εξέλιξη της βαρύτητας (υπολογισμός μέσω των κλιμάκων βαρύτητας Ranson, APACHE-II κλπ.).

Στις εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να, περιλαμβάνονται:

- Γενική εξέταση αίματος (ερυθρά, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης) και σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της οξείας C-αντιδρούσα πρωτεΐνη CRP (C-reactive protein) για την εκτίμηση της φλεγμονώδους διεργασίας και του βαθμού αφυδάτωσης.
- Ηλεκτρολύτες (κάλιο, νάτριο, ασβέστιο) για την εκτίμηση του βαθμού αφυδάτωσης και του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών.

Τονίζεται με ιδιαίτερη έμφαση ότι σε περιπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας με υπερλιπιδαιμία μπορεί να εγκατασταθεί βαρεία υπονατριαιμία. Για να προσδιορισθούν σωστά τα πραγματικά επίπεδα του νατρίου στο αίμα θα πρέπει το Νάτριο να προσδιορισθεί τόσο πριν όσο και μετά την απομάκρυνση του λίπους από τον ορό.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στον προσδιορισμό των επιπέδων του ασβεστίου στον ορό. Στην οξεία παγκρεατίτιδα το ασβέστιο μπορεί να ελαττωθεί στον ορό για πολλούς λόγους και η πτώση να είναι τέτοια που να προκαλέσει ακόμη και τετανία. Οι λόγοι που οδηγούν σε μείωση του ασβεστίου είναι: κατακρήμνιση – καθήλωση αλάτων ασβεστίου σε περιοχές με νεκρώσεις λίπους, μείωση των πρωτεϊνών του πλάσματος (απώλεια λευκωματίνης), μείωση της έκκρισης παραθορμόνης από τους παραθυροειδείς αδένες, αδυναμία των οστών να ανταποκριθούν στην παραθορμόνη και αύξηση της έκκρισης θυρεοκαλσιτονίνης. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί ότι είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός τόσο του ολικού ασβεστίου (του συνδεδεμένου με πρωτεΐνη) όσο και του ιοντισμένου, δεδομένου ότι το τελευταίο μπορεί να είναι φυσιολογικό και ο ασθενής λόγω μεγάλης απώλειας λευκωματινών (όπως συμβαίνει στην οξεία παγκρεατίτιδα) να εμφανίζει τετανία.

- Πλήρη έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας και αξιοποίηση ιδιαίτερα των παραμέτρων που απεικονίζουν τον βαθμό χολόστασης (χολερυθρίνη – άμεση έμμεση – αλκαλική φωσφατάση και τρανσαμινάσες). Η παρακολούθηση του βαθμού χολόστασης είναι ιδιαίτερα επιτακτική σε περιπτώσεις χολολιθιασικής οξείας παγκρεατίτιδας γιατί μπορεί να καθορίσει τόσο το είδος όσο και το χρόνο της παρέμβασης (ενδοσκοπική ή χειρουργική απενσφήνωση λίθου από το φύμα του Vater).
- Έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας με καθημερινό προσδιορισμό της κρεατινίνης και της ουρίας στον ορό για έγκαιρη αναγνώριση επικείμενης νεφρικής ανεπάρκειας.
- Μέτρηση των παραμέτρων πήκτικότητας (αιμοπετάλια, προσδιορισμός ΡΤΤ, δοκιμασία Quick και ινωδογόνο).
- Μέτρηση του σακχάρου του αίματος τουλάχιστον ανά 12ωρο.

Ανάλυση των αερίων του αίματος και του pH (αρτηριακό PCO₂, PO₂) για έγκαιρη αναγνώριση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

CRP

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που ανήκει στις γ-σφαιρίνες.^{13,14} Δεν περνάει τον εμβρυοπλακουντιακό φραγμό και δεν ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα.¹⁰ Δεν υπάρχει διαφορά στην τιμή όσον αφορά το φύλο, ενώ υπάρχει συσχέτιση ηλικίας και συγκεντρώσεις C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στον ορό. Το ηπατοκύτταρο είναι πηγή συνθέσεως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.^{17,18}

Παραμένουν όμως πολλά σκοτεινά σημεία όσον αφορά το είδος των κυττάρων που την συνθέτουν δηλ. αν είναι τα κύτταρα του Kupffer ή άλλα κύτταρα που βρίσκονται στο ήπαρ. Μετά από ένα φλεγμονώδες ερέθισμα συνεχώς και περισσότερα ηπατοκύτταρα επιστρατεύονται να παράγουν c-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη, αλλά πιθανόν η σύνθεση και η έκκρισή της μετά από την έναρξη μιας φλεγμονής ή μιας άλλης οξείας βλάβης να ρυθμίζεται από χημικούς μεσολαβητές, όπως οι ενδογενείς πυροζενίνες και οι προσταγλανδίνες.^{12, 13}

Μέθοδοι προσδιορισμού: Η Νεφελομετρία.

Οι πιο συνηθισμένοι δείκτες μιας φλεγμονής είναι ο πυρετός, η λειοκυττάρωση και η ΤΚΕ.

Δεν είναι όμως ειδικοί παράμετροι μιας φλεγμονής. Επειδή επηρεάζονται από πολλούς άλλους παράγοντες. Για τους λόγους αυτούς συνιστάται η μέτρηση της c-αντιδρώσας πρωτεΐνης του ορού στην παρακολούθηση της πορείας μιας φλεγμονής.

Προηγείται η αύξηση της ΤΚΕ και εξαφανίζεται πριν την CRP. Δεν επηρεάζεται δε από τόσους παράγοντες όπως η ΤΚΕ ώστε να δώσει ψευδή θετικά αποτελέσματα⁵³ γι'αυτό και έχει μεγάλη εφαρμογή στην καθημερινή πράξη.⁵³

Γ. Απεικονιστικές μέθοδοι

Στους ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα μία σειρά από απεικονιστικές εξετάσεις θα πρέπει να εκτελούνται τόσο κατά την εισαγωγή όσο και στην συνέχεια κατά τακτά χρονικά διαστήματα. Οι εξετάσεις αυτές μπορούν να προσφέρουν εξαιρετική βοήθεια όχι μόνο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης αλλά ακόμη για την εντόπιση της αιτιολογίας, την αναγνώριση των επιπλοκών, την σταδιοποίηση της βαρύτητας και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου όσο και πολλών από τις επιπλοκές της.

1. Απλή ακτινογραφία κοιλίας σε όρθια στάση

Η απλούστατη αυτή ακτινολογική εξέταση της κοιλίας μπορεί να αποκαλύψει σημαντικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με την οξεία παγκρεατίτιδα και που αφορούν το πάγκρεας, τον στόμαχο, τα εξωηπατικά χοληφόρα, το λεπτό και το παχύ

έντερο. Έτσι μπορεί να αναδειχθεί η παρουσία χολολίθων στην χοληδόχο κύστη ή και στο χοληδόχο πόρο και να εντοπισθεί η αιτιολογία του επεισοδίου, μπορεί να απεικονισθούν επασβαστώσεις στην περιοχή του παγκρέατος και να θεωρηθεί ότι ο ασθενής είχε και άλλα επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας στο παρελθόν, μπορεί να αναδειχθεί η εικόνα υδραερικών επιπέδων στο λεπτό και/ή το παχύ έντερο καθώς και διάφορα άλλα επιμέρους σημεία που συνδυαζόμενα με την κλινική εικόνα να προσφέρουν πολύτιμες υπηρεσίες στην συνολική εκτίμηση και αντιμετώπιση.

2. Απλή ακτινογραφία θώρακος

Στα ακτινολογικά ευρήματα που συνδέονται με την οξεία παγκρεατίτιδα και μπορούν να αναδειχθούν σε μία απλή ακτινογραφία θώρακος περιλαμβάνονται: ανύψωση των ημιδιαφραγμάτων ιδιαίτερα του αριστερού, συλλογή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα αριστερά και σπανιότερα άμφω, ατελεκτασία του πνευμονικού παρεγχύματος από μειωμένη έκπτυξη, εικόνα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ιδιαίτερα κατά την πρώτη εβδομάδα από την εισβολή του επεισοδίου, εικόνα οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και τέλος, σπανιότερα, εικόνα περικαρδίτιδας.

3. Ακτινολογικές μελέτες με βάριο

Τόσο η ακτινολογική μελέτη του ανώτερου πεπτικού συστήματος με βαριούχο γεύμα όσο και εκείνη του κατώτερου με βαριούχο υποκλυσμό μόνον σπάνια πλέον χρησιμοποιούνται σήμερα και θεωρείται γενικά ότι θα πρέπει να αποφεύγονται. Εάν εκτελεσθούν κυρίως από εσφαλμένη αρχικά διάγνωση τα σημεία που προσφέρουν για αξιολόγηση είναι γενικά πολύ λίγα. Η αξία των δύο αυτών εξετάσεων είναι πολύ μικρή σε σχέση με τις μεγάλες αρνητικές επιπτώσεις που μπορεί να έχουν στην γενική κατάσταση του ασθενούς και σήμερα η διαγνωστική τους προσφορά έχει πλήρως σχεδόν υποκατασταθεί από την αξονική τομογραφία.

4. Υπερηχογραφία κοιλίας

Η υπερηχογραφία της άνω κοιλίας είναι μια σημαντική και ιδιαίτερα χρήσιμη εξέταση στην αρχική κλινική εκτίμηση της οξείας παγκρεατίτιδας γι' αυτό και θα πρέπει να εκτελείται κατά την διάρκεια του πρώτου 24ώρου από την εισβολή του επεισοδίου και την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αέρας στον αυλό του εντέρου που μπορεί να καταστήσει ανέφικτη την υπερηχογραφική διερεύνηση των υποκείμενων ανατομικών μορίων, το υπερηχογράφημα μπορεί να δώσει πληροφορίες για:

- ύπαρξη οξείας παγκρεατίτιδας εντοπίζοντας διόγκωση του παγκρέατος και απώλεια των φυσιολογικών εσωτερικών ηχοανακλάσεων του παγκρέατος.
- Δεν μπορεί όμως να προσδιορίσει την βαρύτητα της παγκρεατίτιδας,
- να επιβεβαιώσει την ύπαρξη χολολίθων (χοληδόχος κύστη, χοληδόχος πόρος) και διάταση του χοληδόχου πόρου,
- να αποκαλύψει την ύπαρξη ασκητικού υγρού,
- να αναδείξει την παρουσία παγκρεατικών επασβεστώσεων ή λίθων στο εκφορητικό σύστημα του παγκρέατος, και
- να εντοπίσει, αργότερα, την ύπαρξη ψευδοκύστεων και να χρησιμοποιηθεί για την απώτερη παρακολούθηση της εξέλιξής τους.

5. Ενδοσκοπική υπερηχογραφία

Μολονότι η ενδοσκοπική υπερηχογραφία δεν φαίνεται ότι έχει να προσφέρει πολλά στην αρχική εκτίμηση της οξείας παγκρεατίτιδας εντούτοις πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η εξέταση αυτή είναι πολύ πιο ευαίσθητη από το υπερηχογράφημα κοιλίας και την αξονική τομογραφία στην διάγνωση της χοληδοχολιθίασης. Θα ήταν ιδιαίτερα σημαντικό να διευκρινισθεί εάν το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα είναι το ίδιο ακριβές με την περισσότερο επεμβατική ενδοσκοπική ανάστροφη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) στην ανάδειξη της παρουσίας χολολίθων μέσα στο χοληδόχο πόρο και παγκρεατικών λίθων στο εκφορητικό σύστημα του παγκρέατος. Εάν μια τέτοια διαγνωστική ακρίβεια επιβεβαιωθεί είναι βέβαιο ότι θα υποκαταστήσει σε μεγάλη έκταση την ERCP σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας, στους οποίους η τελευταία, είναι πολλές φορές από επιβαρυντική έως και επικίνδυνη.

6. Υπολογιστική αξονική τομογραφία

Η υπολογιστική αξονική τομογραφία προσέφερε τεράστιες υπηρεσίες στην συνολική αντιμετώπιση των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα. Τα οφέλη της αφορούν την αρχική διάγνωση, την διαδρομή της νόσου, την σταδιοποίηση, την διάγνωση και εντόπιση πολλών από τις άμεσες επιπλοκές και την μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών.

Σήμερα υπάρχουν πέντε κύριες ενδείξεις για την εκτέλεση αξονικής τομογραφίας σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας:

1. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης ιδιαίτερα όταν άλλες παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν παρόμοια συμπτώματα όπως έντονο κοιλιακό άλγος και εικόνα περιτονίτιδας (π.χ. διάτρηση πεπτικού έλκους, εντερική νέκρωση από εμβολή άνω μεσεντερίου αρτηρίας κλπ.) δεν μπορούν να αποκλεισθούν. Στις

περιπτώσεις αυτές τα ευρήματα τόσο από το πάγκρεας όσο και από την διασπορά του παγκρεατικού εξιδρώματος είναι τέτοια που παρέχουν αξιόπιστη διαφοροδιαγνωστική μαρτυρία.

2. Η σταδιοποίηση της βαρύτητας του επεισοδίου οξείας παγκρεατίτιδας. Σήμερα, οι διαπιστούμενες μορφολογικές αλλοιώσεις του παγκρέατος στην αξονική τομογραφία ιδιαίτερα με την τεχνική της σπειροειδούς αξονικής τομογραφίας (spiral CT) πριν και μετά την έγχυση σκιαγραφικού υλικού κατατάσσονται σε 5 κατηγορίες (κλίμακα Balthazar) βαρύτητας, οι οποίες έχει διαπιστωθεί ότι συσχετίζονται αρκετά ικανοποιητικά με την αντίστοιχη κλινική εικόνα και την γενική κατάσταση του άρρωστου.
3. Η επιβεβαίωση της ύπαρξης ορισμένων από τις επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας όπως η διάβρωση παρακείμενων στο πάγκρεας αγγείων, του στομάχου και του παχέος εντέρου καθώς και των παρακείμενων συμπαγών οργάνων όπως ο σπλήν, οι νεφροί και το ήπαρ.
4. Η ανάδειξη, εντόπιση και παρακολούθηση παγκρεατικών ψευδοκύστεων που πιθανόν να δημιουργηθούν σε ασθενή μετά από οξεία παγκρεατίτιδα. Παγκρεατικές ψευδοκύστεις αναμένονται να δημιουργηθούν σε ποσοστό 5-10% των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα και είναι το αποτέλεσμα εντετοπισμένων παγκρεατικών ή περιπαγκρεατικών νεκρώσεων. Μεταξύ άλλων, χωρίς αμφιβολία, η παρακολούθηση του μεγέθους της ψευδοκύστεως αποτελεί ένα σημαντικό κριτήριο που συνεκτιμώμενο με άλλα ευρήματα θα καθορίσουν την απόφαση για συντηρητική ή χειρουργική αντιμετώπιση.
5. Η εκτέλεση κατευθυνόμενης, με την βοήθεια της αξονικής τομογραφίας, παρακέντησης για την διαπίστωση ανάπτυξης αποστήματος σε νεκρωτική περιοχή του παγκρέατος. Η αξονική τομογραφία με την ακρίβεια που προσφέρει στην ασφαλή επιλογή του σημείου παρακέντησης αναρρόφησης υλικού καθορίζει έμμεσα αλλά αποφασιστικά την επιλογή της θεραπευτικής τακτικής (χειρουργική ή συντηρητική).

Σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα η εμφάνιση πυρετού είναι κατά κανόνα αναμενόμενη και μπορεί να οφείλεται είτε σε ποικίλες εστίες λοίμωξης είτε σε συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση (SIRS) είτε σε διαπύηση αποστηματοποίησης νεκρωτικής περιοχής στο πάγκρεας. Η εντόπιση της προέλευσης του πυρετού και της συνοδού λευκοκυττάρωσης είναι ζωτικής σημασίας δεδομένου ότι μία άσκοπη λαπαροτομία σε επιβεβαρυμένο άρρωστο μπορεί να είναι καταστροφική και αντίστροφα

μία μη έγκαιρη διαγνωσθείσα και μη έγκαιρα παροχετευθείσα αποστηματοποίηση του παγκρέατος μπορεί επίσης να έχει ολέθρια αποτελέσματα.

Για την εκτίμηση του είδους (έκταση, βαρύτητα) των μορφολογικών αλλοιώσεων στην οξεία παγκρεατίτιδα, όπως ήδη προαναφέρθηκε, η αξονική υπολογιστική τομογραφία έχει προσφέρει τεράστιες υπηρεσίες. Μέχρι σήμερα από τα συστήματα σταδιοποίησης που έχουν περιγραφεί εκείνο που φαίνεται να συσχετίζεται καλύτερα με την κλινική-εργαστηριακή εικόνα είναι αυτό του Balthazar. **(πίν. 4)**

Πίνακας 4: Προσδιορισμός βαρύτητας οξείας παγκρεατίτιδας με βάση τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας (μέγιστη βαθμολογία το 10)

(Από Balthazar, EJ, Robinson, DL, Megibow, AJ, Ranson, JH, Radiology 1990;174:331.)

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΒΑΡΥΤΗΤΟΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΟΣ ΒΑΣΕΙ CT		
Βαθμολόγηση με βάση τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας χωρίς σκιαγραφικό		
Στάδιο	Ευρήματα	Βαθμολογία
A	Φυσιολογικό πάγκρεας – φυσιολογικού μεγέθους, χωρίς αύξηση σήματος από οπισθοπεριτοναϊκό, περιπαγκρεατικό λίπος	0
B	Εστιακή ή διάχυτη αύξηση του μεγέθους του παγκρέατος, αύξηση έντασης ως επί περιτοναϊκή φλεγμονή	1
C	Περιπαγκρεατική φλεγμονή με διαταραχή ομοιγένειας παγκρέατος	2
D	Ένδο ή έξω παγκρεατικές αλλαγές	3
E	Δύο ή περισσότερες συλλογές αέρα στο πάγκρεας ή στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο	4

Σύμφωνα με το σύστημα αυτό η βαρύτητα των μορφολογικών αλλοιώσεων, όπως αυτές απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία, μπορεί να ταξινομηθεί σε 5 κατηγορίες:

Το στάδιο A αντιπροσωπεύει την φυσιολογική απεικόνιση του παγκρέατος, το στάδιο B - περιλαμβάνει εστιακή ή διάχυτη διόγκωση του παγκρέατος, το στάδιο C όπου αναδεικνύονται ανωμαλίες του παγκρέατος που συνοδεύονται από ήπια περιπαγκρεατική φλεγμονή, το στάδιο D περιλαμβάνει συλλογή υγρού σε μία μόνο περιοχή γύρω από το πάγκρεας (συνήθως στην πρόσθια παρανεφρική περιοχή), το

στάδιο E όπου διαπιστώνονται δύο ή περισσότερες συλλογές υγρού γύρω από το πάγκρεας ή αερώδης συλλογή εντός του παγκρέατος ή εντός περιπαγκρεατικής φλεγμονής. Η συλλογή υγρού συνήθως αφορά τον πρόσθιο παρανεφρικό χώρο, το ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο και σπανιότερα τον οπίσθιο παρανεφρικό χώρο. Αν και η παρουσία αέρα σε ενδοπεριπαγκρεατικές περιοχές κατά κανόνα σημαίνει διαπύηση εντούτοις οι περισσότερες παγκρεατικές φλεγμονές δεν εμφανίζουν αέρα στην αξονική τομογραφία.

Οι ασθενείς που στην αξονική τομογραφία εμφανίζουν χαρακτηριστικά σταδίου E πάσχουν πράγματι από την πιο βαρεία μορφή οξείας παγκρεατίτιδας και τουλάχιστο στο 50% των περιπτώσεων έχουν νεκρωτική μάλλον παρά παρεγχυματική παγκρεατίτιδα ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με διαπυηθείσα παγκρεατίτιδα έχουν χαρακτηριστικά σταδίου E.

Ένα άλλο σύστημα σταδιοποίησης συνδυάζει την κλίμακα A-E (Baltazar - που δεν περιλαμβάνει εμπλουτισμό με χρήση σκιαγραφικού υλικού) με ποσοτική εκτίμηση της παγκρεατικής νέκρωσης. Στο σύστημα αυτό το στάδιο A βαθμολογείται με 0 βαθμό, το στάδιο B με 1, το στάδιο C με 2, το στάδιο D με 3 και το στάδιο E με 4 βαθμούς. Στη βαθμολογία αυτή προστίθενται ανάλογα 2, 4 ή 6 βαθμοί εάν η έκταση της νέκρωσης αφορά το 30% ή λιγότερο, 30%-50% ή > 50%. Έτσι, ένας ασθενής με στάδιο E βαθμολογείται αρχικά με 4 βαθμούς. Εάν χρησιμοποιηθεί η δυναμική αξονική τομογραφία με επίταση της εικόνας με σκιαγραφικό υλικό και διαπιστωθεί νέκρωση έκτασης 30%-50% προστίθενται 4 βαθμοί και η συνολική βαθμολογία είναι 8. Είναι ευνόητο ότι όσο μεγαλύτερη είναι η βαθμολογία τόσο βαρύτερη είναι η οξεία παγκρεατίτιδα και τόσο πιο δυσοίωνα η πρόγνωση.

Στο συμπόσιο της Ατλάντα ο όρος "διαπυηθείσα ψευδοκύστη" διαγράφηκε και συστήθηκε να ονομάζεται "απόστημα" κάθε ψευδοκύστη που διαπυήθηκε δευτερογενώς. Επίσης διαγράφηκε ο όρος "φλέγμων" ο οποίος μέχρι τότε χρησιμοποιείτο χωρίς διάκριση για να περιγράψει μία ποικιλία παθολογοανατομικών αλλοιώσεων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνοντο η παρεγχυματώδης παγκρεατίτιδα, η νεκρωτική παγκρεατίτιδα, η άσηπτη νέκρωση, η σηπτική νέκρωση ή ακόμα και μία ψηλαφητή κοιλιακή μάζα που εξορμάτο από το πάγκρεας. Σήμερα έχει γίνει πια δεκτό ότι εάν δεν χρησιμοποιηθεί δυναμική αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό εμπλουτισμό η διάκριση μεταξύ παρεγχυματώδους και νεκρωτικής παγκρεατίτιδας δεν μπορεί να γίνει όπως δεν μπορεί να γίνει διαχωρισμός σε νεκρωτική παγκρεατίτιδα μεταξύ άσηπτης και σηπτικής.

Όσον αφορά την διαγνωστική αξία της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στην οξεία παγκρεατίτιδα, οι μέχρι σήμερα προκαταρκτικές πληροφορίες δείχνουν πως είναι η ίδια με εκείνη της αξονικής τομογραφίας. Ως εκ τούτου η μαγνητική τομογραφία δεν έχει λόγους να διαφοροποιήσει την σταδιοποίηση επί οξείας παγκρεατίτιδας.

Σήμερα είναι γενική πεποίθηση ότι η ανάστροφη ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP) δεν χρειάζεται στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της οξείας παγκρεατίτιδας. Τόσο στην παρεγχυματώδη όσο και στην παγκρεατίτιδα με μικρές περιοχές νέκρωσης, ο μείζων παγκρεατικός πόρος παραμένει άθικτος. Στις παγκρεατίτιδες με μεγάλες νεκρώσεις, στο 50% των περιπτώσεων ο παγκρεατικός πόρος είναι άθικτος και στις υπόλοιπες είτε έχει διασπασθεί είτε έχει αποφραχθεί. Δεδομένου ότι τα ευρήματα αυτά της ERCP δεν τροποποιούν ούτε την διάγνωση ούτε την αντιμετώπιση θεωρείται άσκοπο να εκτελείται. Χωρίς αμφιβολία η ωφέλεια της ERCP είναι μεγάλη στην ανεύρεση και απομάκρυνση λίθων σε ασθενείς με βαρεία παγκρεατίτιδα από ενσφήνωση λίθου στο φύμα του Vater.

3.7 Υπάρχουν κλινικά αξιόπιστα κριτήρια για τον προσδιορισμό της βαρύτητας προσβολής οξείας παγκρεατίτιδος;

Είναι γνωστό ότι η βαρύτητα προσβολής ενός επεισοδίου οξείας παγκρεατίτιδος, ανεξαρτήτως αιτίου, είναι εξαιρετικά ευρεία κυμαινόμενη από ένα σχετικά ήπιο επεισόδιο οξέος κοιλιακού άλγους με ταχεία και ανεπίπλεκτη αποδρομή (οξεία οίδηματώδης παγκρεατίτις) μέχρις ενός σοβαρού επεισοδίου με πολυσυστηματική οργανική συμμετοχή που συνοδεύεται από πολύ υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα (οξεία νεκρωτική ή αιμορραγική παγκρεατίτις).¹²⁸

Απότοκος της βαρυτήτος προσβολής είναι και η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση η οποία κυμαίνεται από της απλής συμπτωματικής και υποστηρικτικής αγωγής (οίδηματώδης μορφή) μέχρις της λίαν απαιτητικής πολυσυστηματικής υποστήριξης του ασθενούς με την εμπλοκή πολλών ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων όπως γαστρεντερολόγων, χειρουργών καθώς και αναίμακτων ή/και αιματηρών απεικονιστών (νεκρωτική ή αιμορραγική μορφή).¹²²

Λόγω της μη ύπαρξης, μέχρι σήμερα τουλάχιστον, ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου, και λόγω του προαναφερθέντος μεγάλου εύρους της βαρύτητας προσβολής, η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου στηρίζεται σε συγκεκριμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές πράξεις, αναλόγως της βαρύτητας

προσβολής, βάσει διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων και αλγορίθμων,^{126,129}

Ως λογική συνέπεια όλων των προαναφερθέντων προκύπτει η ανάγκη προσδιορισμού πάσης φύσεως αξιόπιστων κριτηρίων (κλινικών και παρακλινικών), υψηλής προγνωστικής αξίας και ακρίβειας, όσον αφορά τη βαρύτητα προσβολής της νόσου τα οποία και θα καθοδηγήσουν προς την ενδεικνυόμενη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς βάσει των προαναφερθέντων κανόνων.

Για τον σκοπό αυτό, και από πολλών ετών, ποικίλες προσπάθειες προσδιορισμού τέτοιων αξιόπιστων, κλινικών και παρακλινικών, κριτηρίων έχουν επιχειρηθεί, είτε μεμονωμένων είτε, συνηθέστερα, συνδυαστικών.

Η κλινική εκτίμηση του ασθενούς (σημεία περιτονίτιδος, αναπνευστικής δυσχέρειας, shock) μπορεί να προσδιορίσει το 35-45% των ασθενών με βαρεία παγκρεατίτιδα και για τον λόγο αυτό έχει αξιόπιστη μεν θετική προγνωστική αξία, η αρνητική προγνωστική της όμως αξία είναι σχετικά μικρή.¹²⁵

Ο προσδιορισμός των τιμών αμυλάσης αίματος και ούρων (κλασσική διαγνωστική εξέταση) δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βαρύτητος προσβολής καθότι υψηλές τιμές δεν προδικάζουν βαρεία προσβολή καθώς και το αντίστροφο.¹³⁰

Το πλέον διαδεδομένο και αξιόπιστο συνδυαστικό προγνωστικό σύστημα είναι το APACHE II το οποίο είναι το πλέον ακριβές, προσδιορίζεται άμεσα και έχει πλεονέκτημα ότι μπορεί να αξιολογείται ανά πάσα στιγμή. Μειονεκτήματά του αποτελούν το ότι είναι σχετικά πολύπλοκο και κουραστικό στην εφαρμογή του. Διάφορα άλλα προταθέντα προγνωστικά συστήματα όπως τα Ranson,¹³⁰ Glasgow (Imrie),¹³¹ Bank,¹³² Agarwal και Richumoni¹³³ απαιτούν τουλάχιστον 48h για τον προσδιορισμό τους, μπορεί να χρησιμοποιηθούν μία μόνο φορά, μερικά λαμβάνουν υπ' όψη επιπλοκές προς αποφυγή (όπως π.χ. το Bank's) ή είναι αιματηρά (πχ.χ διαγνωστικές περιτοναϊκές εκπλύσεις) και για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιούνται από τους περισσότερους κλινικούς ιατρούς.^{131,134}

Από τους διάφορους ορολογικούς δείκτες οι οποίοι έχουν προταθεί ως προγνωστικοί παράγοντες της βαρύτητος προσβολής εκείνοι οι οποίοι έχουν αποδειχθεί αρκετά αξιόπιστοι είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η οποία αποτελεί και τον πλέον διαδεδομένο δείκτη λόγω της ευχέρειας δυνατότητας άμεσου προσδιορισμού και χαμηλού σχετικά κόστους, της α2-μακροσφαιρίνης, της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) της ελαστάσης των πολυμορφοπύρηνων (PMN elastase) καθώς και του πεπτιδίου ενεργοποίησης του θρυψινογόνου (TAP), με τους τελευταίους όμως

να μην είναι ευρέως διαθέσιμοι αφ' ενός μεν λόγω τεχνικής δυσχέρειας και πολυπλοκότητας άμεσου προσδιορισμού τους αφ' ετέρου δε λόγω κόστους.^{126,127,135-137}

Τα επίπεδα της CRP στον του αίματος αυξάνουν σταθερά και σχετικά αναλογικά με την βαρύτητα προσβολής της νόσου. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει 85-95% ευαισθησία για τον προσδιορισμό βαρύτητας προσβολής καθώς επίσης και ότι τιμή CRP~200mg/L τη δεύτερη, τρίτη ή και τέταρτη ημέρα από της εκδήλωσης της νόσου να αποτελεί τον καλύτερο ορολογικό δείκτη για τον χαρακτηρισμό οξείας παγκρεατίτιδας ως βαρείας.¹³⁸

Μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι για τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP στον ορό απαιτούνται περίπου 48h, σχετικά μακρό χρονικό διάστημα για τον χαρακτηρισμό της μεθόδου ως πρώιμης προγνωστικής αξίας (για τις πρώτες 24h τα επίπεδα της CRP έχουν ευαισθησία ~8% μόνον για τον χαρακτηρισμό οξείας παγκρεατίτιδος ως βαρείας), καθώς επίσης και το ότι δεν είναι σαφές κατά πόσον μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την παγκρεατική νέκρωση.^{139,140}

Τα επίπεδα ορού της α2-μακροσφαιρίνης ελαττώνονται με την πάροδο του χρόνου σε βαρεία οξεία παγκρεατίτιδα, αλλά ο προσδιορισμός τους έχει αφ' ενός μεν είναι δυσχερής και με υψηλό κόστος αφ' ετέρου δε δεν φαίνεται να υπερτερεί του προσδιορισμού της CRP σε κανένα προγνωστικό επίπεδο.^{139,140}

Τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 στον ορό αυξάνουν σε οξεία παγκρεατίτιδα και ο προσδιορισμός τους, κατά τις πρώτες 24h από της εκδήλωσης της νόσου, φαίνεται να υπερτερεί σαφώς έναντι της CRP όσον αφορά τόσο την ευαισθησία (100% έναντι 8%) όσο και τη διαγνωστική ακρίβεια (91% έναντι 4%) για τον προσδιορισμό της βαρύτητας προσβολής ενώ η ειδικότητά τους είναι ελαφρά μικρότερη από αυτή της CRP (86% έναντι 95%). Σημαντικό μειονέκτημα αποτελεί το κόστος και η δυσχέρεια προσδιορισμού τους.¹³⁵

Το πεπτίδιο ενεργοποίησης του θρυψινογόνου (TAP) απελευθερώνεται κατά τη φάση ενεργοποίησης του θρυψινογόνου προς θρυψίνη και με το σκεπτικό αυτό ο προσδιορισμός του στα ούρα έχει προταθεί ως δείκτης βαρύτητας προσβολής σε οξεία παγκρεατίτιδα. Σε μελέτη 246 ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα ποικίλης βαρύτητας προσδιορίσθηκε η ευαισθησία, η ειδικότητά, η θετική και η αρνητική προγνωστική του αξία, όσον αφορά τη βαρύτητα προσβολής, κατά τις πρώτες 24h από της εκδήλωσης της νόσου συγκριτικά με τον προσδιορισμό της CRP εμφανίζονται στον κατωτέρω πίνακα.

Συγκριτικά με τους συνδυαστικούς δείκτες (APACHE II, Ranson, Glasgow), ο προσδιορισμός του TAP στα ούρα έδειξε ανάλογη με αυτούς προγνωστική αξία.¹⁴¹

Σε πολλαπλές μελέτες έχει δειχθεί ότι η υπολογιστική τομογραφία (CT) άνω-κάτω κοιλίας αποτελεί σημαντικό και αξιόπιστο δείκτη προσδιορισμού της βαρύτητας προσβολής, δεδομένης και της μη πλήρως ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας των ανωτέρω αναφερθέντων μοναδικών ή συνδυαστικών δεικτών. Ιδιαίτερα αξιόπιστη στη διάκριση μεταξύ οιδηματώδους και νεκρωτικής μορφής έχει αποδειχθεί η διενέργεια CT με ταυτόχρονη ταχεία ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού (contrast-enhanced CT), λόγω του ότι περιοχές του παγκρέατος με νέκρωση ή με συλλογή εξιδρωματικού υγρού δεν προσλαμβάνουν το ενιέμενο σκιαγραφικό.^{139,142}

Η υπολογιστική τομογραφία έχει αποδειχθεί πλέον αξιόπιστη έναντι τόσο του κλασσικού υπερηχοτομογραφήματος στη διάγνωση της παγκρεατικής νέκρωσης (90% έναντι 73%) όσο και των κριτηρίων Ranson.¹⁴²

Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι η με οιοδήποτε τρόπο ή κριτήριο διαπίστωση τόσο νεκρωτικής ή και ειμολυσμένης νεκρωτικής μορφής, δεν προδικάζει απαραίτητα και επακόλουθη πολυοργανική ανεπάρκεια, αλλά θα πρέπει να αποτελεί ιδιαίτερα υπολογίσιμο και αξιόπιστο παράγοντα ανάλογης τροποποίησης της θεραπευτικής προσέγγισης του ασθενούς με οξεία παγκρεατίτιδα.¹⁴³

Η εκτίμηση της βαρύτητας του συγκεκριμένου επεισοδίου που γίνεται με κλινικές κλίμακες αξιολόγησης, η εκτίμηση της βαρύτητας των μορφολογικών αλλοιώσεων του παγκρέατος που γίνεται με την αξονική τομογραφία και η εκτίμηση της επίπτωσης των δύο παραπάνω στην γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς που γίνεται με την κλίμακα APACHE-II είναι απαραίτητο να γίνονται ταυτόχρονα και από τον συνολικό αυτό συνδυασμό να εξάγονται τα θεραπευτικά μέτρα που θα ακολουθήσουν.

Ο προσδιορισμός μόνο ενός ή μόνο δύο από τους τρεις παραπάνω τρόπους αξιολόγησης μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένες αποφάσεις με απογοητευτικά αποτελέσματα.

Ένας ασθενής για παράδειγμα, με ήπια οξεία παγκρεατίτιδα και μέτριες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις χωρίς προβλήματα υγείας στο παρελθόν αναμένεται να έχει καλύτερη έκβαση από έναν ασθενή με ήπια επίσης οξεία παγκρεατίτιδα και μέτριες επίσης παθολογοανατομικές αλλοιώσεις αλλά με βεβαρημένο ατομικό αναμνηστικό (π.χ. χρόνια νεφρική, αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια).

Για την εκτίμηση της βαρύτητας του επεισοδίου της οξείας παγκρεατίτιδας υπάρχουν εν χρήσει τρία συστήματα σημείων, τα σημεία του Ranson, τα σημεία του Imrie και τα σημεία του Bank.

Ο Ranson, το 1974, από ένα μεγάλο αριθμό ευρημάτων σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα επέλεξε 11 τα οποία είχαν προγνωστική σημαντικότητα **(πιν. 5)**. Από τα

11 αυτά σημεία, τα 5 μετρώνται κατά την εισαγωγή (4 από αυτά αντικατροπίζουν σε κάποια έκταση την βαρύτητα της τοπικής φλεγμονώδους διεργασίας). Τα 6 τα οποία μετρώνται μέσα στο πρώτο 48ωρο από την εισαγωγή αντιπροσωπεύουν κατά μέγιστο μέρος τα επιβαρυντικά αποτελέσματα των απωλειών στον τρίτο χώρο και των επιπλοκών.

Πίνακας 5. Προγνωστικά σημεία του Ranson.

Οξεία παγκρεατίτιδα		
Κατά την εισαγωγή ή διάγνωση		
- Ηλικία	> 55 χρ.	> 70 χρ.
- Αριθμ. Λευκών αιμοσφ.	> 16.000/mm	>18.000/mm
- Σάκχαρο αίματος	>200/mg/dl	>220 mg/dl
- Γαλακτική αφυδρογονάση ορού	>350 U/l	>400 U/l
- SGOT	>250 U/l	>250 U/l
Μέσα στις πρώτες 48 ώρες		
- Πτώση αιματοκρίτη	> 10%	>10%
-Αύξηση ουρίας αίματος	> 5 mg/dl	> 2 mg/dl
-Επίπεδο ασβεστίου ορού	<8 mg/dl	< 8 mg/dl
-Αρτηριακό PO ₂	< 60 mmHg	-
-Έλλειμμα βάσεως	> 4 mEq/l	> 5mEq/l
-Εκτιμώμενη απώλεια υγρών	> 6 l	> 4l

Γενικά, τα προγνωστικά σημεία του Ranson έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στην εκτίμηση της βαρύτητας του επεισοδίου της οξείας παγκρεατίτιδας και στην εγρήγορση του θεράποντα ιατρού για ετοιμότητα αντιμετώπισης μιας βαρείας μορφής οξείας παγκρεατίτιδας. Ωστόσο, έχουν διαπιστωθεί 4 σημαντικά μειονεκτήματα στη χρήση των σημείων Ranson:

- α) πρέπει να μετρηθούν και τα 11 σημεία για να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή πρόγνωση,
- β) μπορεί να απαιτηθούν 48 ώρες κλινικής παρατήρησης πριν αποφασισθεί εάν μερικά από τα σημεία είναι θετικά ή αρνητικά,
- γ) τα σημεία αυτά προσφέρουν τα μέγιστο της βοήθειας όταν είναι είτε < 2 θετικά σημεία (όπου σημαίνουν ήπια παγκρεατίτιδα) είτε >6 (όπου σημαίνουν πολύ βαρεία

παγκρεατίτιδα) και πολύ λίγη βοήθεια όταν είναι 3-5 σημεία θετικά (στην κατηγορία αυτή η σχετική θνητότητα είναι περίπου 10%). Αν και η παρουσία >6 θετικών σημείων Ranson σημαίνει υψηλή θνητότητα εντούτοις στην πράξη πολύ λίγοι ασθενείς είναι σε αυτή την κατηγορία. Οι περισσότεροι αριθμητικά θάνατοι επισυμβαίνουν, παρά την χαμηλή προβλεπόμενη θνητότητα, στην κατηγορία των 3-5 θετικών σημείων επειδή στην κατηγορία αυτή εντάσσονται τελικά οι περισσότεροι νοσοκομειακοί ασθενείς. Θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο να υπάρχουν περισσότερες πληροφορίες οι οποίες θα μπορούσαν να διακρίνουν ποιοι ασθενείς με 3-5 θετικά σημεία Ranson ενέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών ή θανατηφόρας έκβασης.

δ) τα σημεία Ranson έχουν την μεγαλύτερη δυνατή προγνωστική τους αξία όταν μετρηθούν μέσα στο πρώτο 48ωρο από την εισαγωγή στο νοσοκομείο γι' αυτό και δεν θα πρέπει να μετρώνται μετά από αυτό. Μέχρι σήμερα δεν έχει διαπιστωθεί αν η καθυστέρηση στην προσέλευση στο νοσοκομείο (πέραν του 48ωρου από την έναρξη των συμπτωμάτων) και επομένως η αντίστοιχη καθυστέρηση στην καταγραφή των σημείων Ranson αλλοιώνει την προγνωστική τους αξία σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που προσέρχονται μέσα στις πρώτες 12-24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων και έχουν αντίστοιχη καταγραφή.

Τέλος, από τον συσχετισμό προγνωστικών σημείων Ranson και βαρύτητας της οξείας παγκρεατίτιδας έχει διαπιστωθεί ότι δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με βαρεία οξεία παγκρεατίτιδα υψηλό αριθμό θετικών σημείων Ranson και αντίστροφα ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με υψηλό αριθμό θετικών σημείων Ranson δεν έχουν βαρεία νόσο. Οι διαπιστώσεις αυτές αποδίδουν στα προγνωστικά σημεία Ranson μία συνολική ευαισθησία 57%-85%, μία ειδικότητα 68%-85%, μία θετική προγνωστική αξία περίπου 50% και μία αρνητική προγνωστική αξία περίπου 90%.

Συμπερασματικά φαίνεται πως η καλύτερη χρήση των προγνωστικών σημείων Ranson θα ήταν για να αποκλείσει την βαρεία οξεία παγκρεατίτιδα.

Τα προγνωστικά σημεία Imrie (**πίν. 6**) είναι παρόμοια με εκείνα του Ranson με μόνη διαφορά ότι είναι 9 έναντι των 11 του Ranson και ως εκ τούτου απαιτούν μία σχετικά απλούστερη διαδικασία εκτίμησης. Τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα είναι περίπου τα ίδια όπως ίδια είναι περίπου και η προγνωστική τους ακρίβεια.

Πίνακας 6. Προγνωστικά σημεία του Imrie

- Ηλικία	> 55 χρ.
- Αριθμ. Λευκών αιμοσφ.	>15.000/mm ³
-Αρτηριακό PO ₂	<60 mmHg
- Σάκχαρο αίματος (χωρίς ιστορικό διαβήτη)	>10 mmol/l
- Ουρία αίματος (χωρίς ανταπόκριση στο χορήγηση υγρών)	>16 mmol/l
- Ασβέστιο αίματος	<2 mmol/l
- Λευκωματίνη ορού	<32 g/l
- Γαλακτική αφυδρογονάση ορού	>600 U/l
- SGOT - SGPT	>100 U/l

Το προγνωστικό σύστημα του Bank περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα παραγόντων κινδύνου όπως καρδιακές, αναπνευστικές, νεφρικές, μεταβολικές, αιματολογικές, νευρολογικές και αιμορραγικές επιπλοκές. Στο σύστημα αυτό η πιθανότητα θανάτου με θετικά σημεία >1 είναι περίπου 55-60% και συσχετίζονται καλά με >6 θετικά σημεία του Ranson. Ωστόσο και στο σύστημα αυτό υπάρχουν σοβαρά μειονεκτήματα παρόμοια με εκείνα που προαναφέρθηκαν για τα σημεία του Ranson.

Η καλύτερη μέθοδος για την σταδιοποίηση των ασθενών φαίνεται να είναι το APACHE II score και επειδή συνδυάζεται με εργαστηριακά και κλινικά κριτήρια, καθώς επίσης και την συνύπαρξη άλλων παθήσεων δεδομένου ότι πολλές από τις παθήσεις αυτές επηρεάζουν την έκβαση.

Τιμή APACHE_{II} ≥8 είναι ενδεικτικό βαρύτητας της νόσου ενώ APACHE II ≥6 περιλαμβάνει ασθενείς με ηπιότερη μορφή της νόσου, που όμως είναι υψηλού κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών και ραγδαίας επιδείνωσης. **(πίν. 7)**

Πίνακας 7. Σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα

<ul style="list-style-type: none">• Πρώιμα σημεία Ranson's σημεία ≥3 APACHE-II score ≥8• Οργανική ανεπάρκεια και/ή• Τοπικές επιπλοκές

Ε. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας διακρίνονται σε τοπικές και συστηματικές (πίν. 8). Στο συμπόσιο της Ατλάντα, το 1992, οι ορισμοί των επιπλοκών αναθεωρήθηκαν και εκσυγχρονίστηκαν. Η περιγραφή των επιπλοκών παρακάτω γίνεται στηριζόμενη σε μία σύνθεση των απόψεων και των συμπερασμάτων που παρουσιάστηκαν στο συμπόσιο αυτό.

Πίνακας 8. Επιπλοκές οξείας παγκρεατίτιδας

Τοπικές	Συστηματικές
- Οξεία συλλογή υγρού	Shock -οργανική ανεπάρκεια
- Παγκρεατική νέκρωση	Νεφρική ανεπάρκεια
- Ψευδοκύστη	Αναπνευστική ανεπάρκεια
- Παγκρεατικό απόστημα	Καρδιακές επιπλοκές
	Απόφραξη κοινού χοληδόχου
πόρου	Αιμορραγία από το Γ.Ε.Σ.
	Στένωση κοίλων σπλάχνων
	Ειλεός λεπτού εντέρου
	Νέκρωση λίπους
	Παγκρεατική εγκεφαλοπάθεια
	Δερματικές εκδηλώσεις
	Οφθαλμολογικές διαταραχές

3.8 Τοπικές επιπλοκές

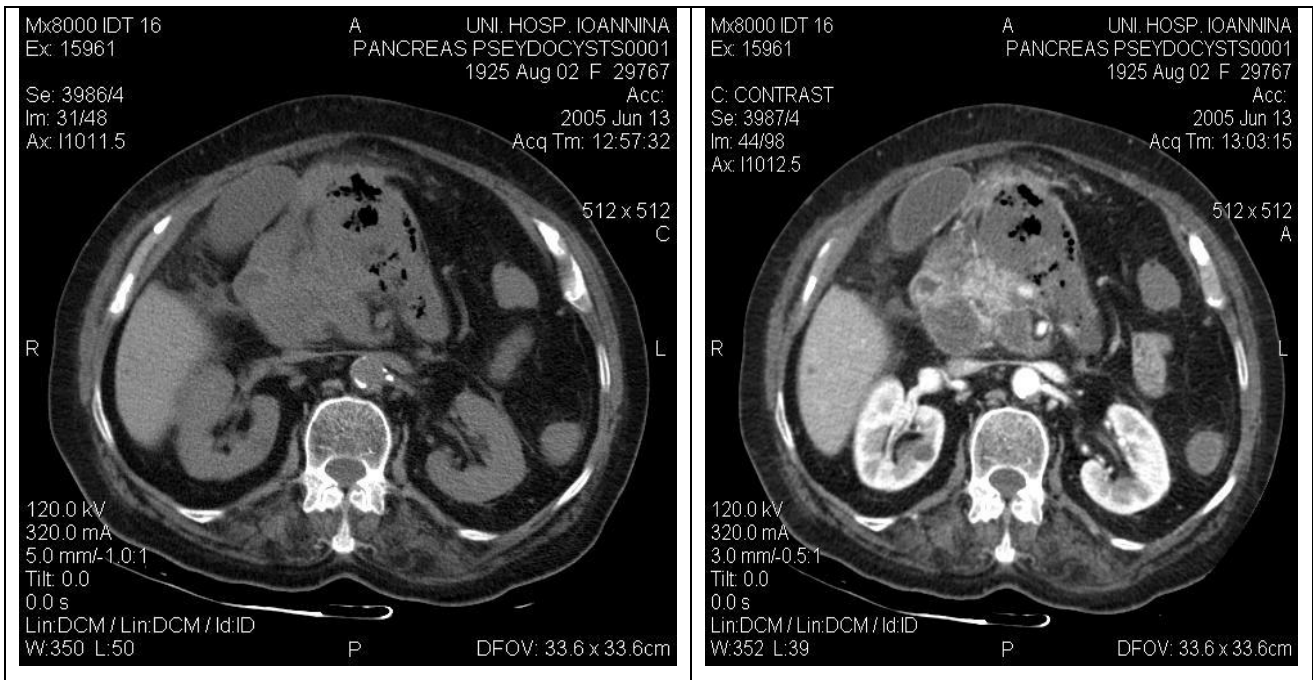
Με τον όρο τοπικές επιπλοκές εννοούνται εκείνες που αφορούν το πάγκρεας και την περιπαγκρεατική περιοχή και είναι: η οξεία συλλογή υγρού, η παγκρεατική νέκρωση, η οξεία ψευδοκύστη και το παγκρεατικό απόστημα.

α) Οξεία συλλογή υγρού

Με τον όρο αυτό εννοούνται οι συλλογές υγρού πλούσιου σε παγκρεατικά ένζυμα (παγκρεατικό υγρό). Σχηματίζονται πρώιμα σε ποσοστό 30%-50% των περιπτώσεων και απορροφώνται αυτόματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ανατομικά αρχικά εντοπίζονται στην περιφέρεια του παγκρέατος στον πρόσθιο παρανεφρικό χώρο από όπου μπορούν να επεκταθούν στον οπίσθιο παρανεφρικό χώρο, το ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο, την περιτοναϊκή κοιλότητα και μπορούν να φθάσουν μέχρι το μεσοπνευμόνιο χώρο. Μία οξεία τέτοια συλλογή εάν δεν απορροφηθεί και εγκυστωθεί μετά από 4-6 εβδομάδες θα αποκτήσει κάψα και ονομάζεται πλέον ψευδοκύστη.

β) Παγκρεατική νέκρωση

Με τον όρο παγκρεατική νέκρωση ορίζεται μία διεργασία που χαρακτηρίζεται από διάχυτες ή εστιακές περιοχές μη βιώσιμου παγκρεατικού παρεγχύματος που συνοδεύεται από νέκρωση του περιπαγκρεατικού λίπους. Η επιβεβαίωση της ύπαρξης παγκρεατικών νεκρώσεων μπορεί να γίνει σήμερα αξιόπιστα με την βοήθεια της δυναμικής αξονικής τομογραφίας με σύγχρονη έγχυση σκιαγραφικού υλικού όπως ήδη αναφέρθηκε. Δυστυχώς δεν μπορεί να γίνει με την αξονική τομογραφία το ίδιο αξιόπιστα ο διαχωρισμός μεταξύ νέκρωσης του περιπαγκρεατικού λίπους και της συλλογής υγρού. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παγκρεατικές νεκρώσεις μπορούν να επισυμβούν ακόμη και μέσα στις πρώτες 48-72 ώρες από την εισβολή της νόσου. Για τον λόγο αυτό οι θεραπευτικές προσπάθειες για πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των παγκρεατικών νεκρώσεων θα πρέπει να γίνουν μέσα στο πρώτο 48ωρο. Μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα θα πρέπει να γίνει και η δυναμική αξονική τομογραφία με σκιαγραφικά ενισχυμένη αντίθεση για να διαπιστωθεί αν πρόκειται για παρεγχυματώδη ή νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει ότι η θνητότητα στην πρώτη κατηγορία είναι μηδενική και στην δεύτερη εάν μεν πρόκειται για άσηπτη νέκρωση περίπου 10% εάν δε πρόκειται για σηπτική περίπου 33%. Είναι ευνόητο ότι η διαπίστωση νεκρώσεων θα εντείνει τις προσπάθειες για εντατικότερη θεραπεία και νοσηλεία αφενός και για αποφυγή επιμόλυνσης-διαπύησης των νεκρώσεων αφ' ετέρου. Πολλές ερευνητικές προσπάθειες έχουν γίνει μέχρι σήμερα με σκοπό την διερεύνηση της συνάρτησης μεταξύ έκτασης της νέκρωσης και θνητότητας και μεταξύ έκτασης της νέκρωσης και πιθανότητας διαπύησης. Αν και πολλοί πιστεύουν ότι οι συναρτήσεις αυτές είναι ευθέως ανάλογες εντούτοις υπάρχουν και αντίθετες απόψεις. Η πιθανότητα να μολυνθεί μία παγκρεατική νέκρωση (**εικ. 3**) δευτερογενής και να αποστηματοποιηθεί γενικά κυμαίνεται 20%-60%. Ευτυχώς η πιθανότητα αυτή φαίνεται τα τελευταία χρόνια να μειώνεται και αυτό έχει αποδοθεί στην χρήση έγκαιρα ισχυρών αντιβιοτικών τα οποία είτε προλαμβάνουν την επιμόλυνση είτε θεραπεύουν αποτελεσματικά την ήδη εγκατασταθείσα διαπύηση. Η αυξημένη θνητότητα που συνοδεύει την σηπτική νέκρωση σε σύγκριση με την άσηπτη έχει αποδοθεί στην μεγαλύτερη πιθανότητα εγκατάστασης ανεπάρκειας πολλών οργάνων που συνοδεύει την πρώτη χωρίς όμως να αποκλείεται και το αντίθετο.



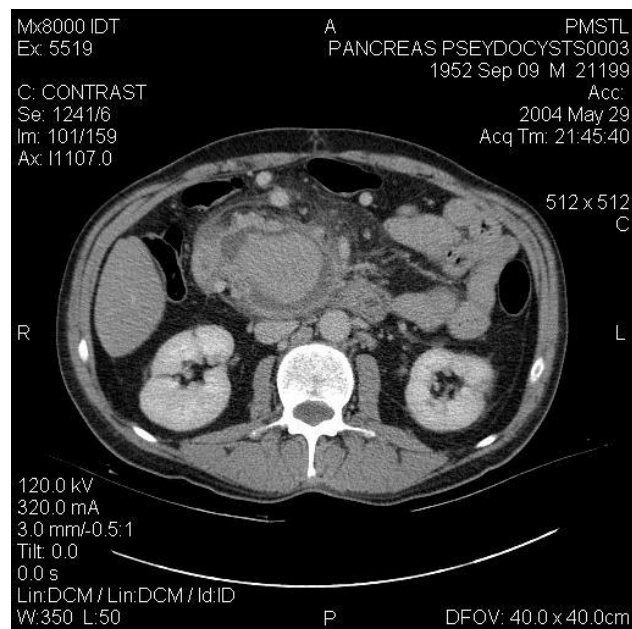
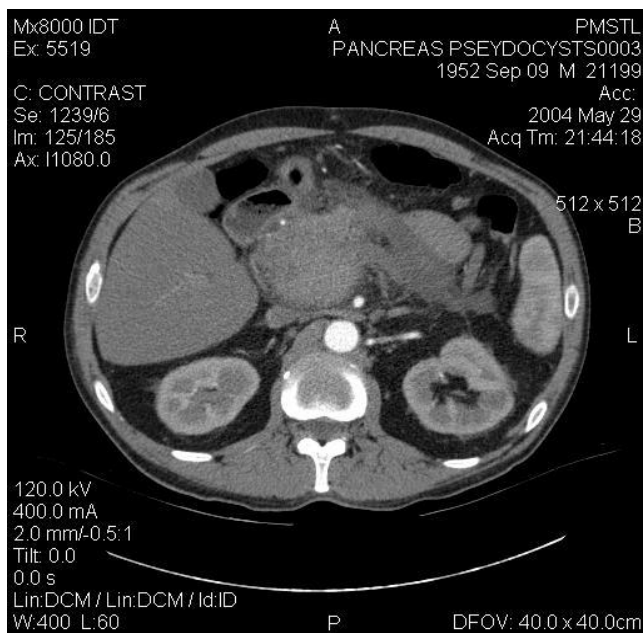
Εικόνα 3: Νεκρωτική παγκρεατίτιδα

Συμπερασματικά, σήμερα είναι εφικτή η έγκαιρη διάγνωση της παγκρεατικής νέκρωσης, η μείωση της πιθανότητας αποστηματοποίησης, η έγκαιρη αναγνώριση και η ικανοποιητική αντιμετώπιση των ασθενών υψηλού κινδύνου και πάνω από όλα η έγκαιρη εφαρμογή μέτρων αποφυγής εγκατάστασης παγκρεατικών νεκρώσεων.

γ) Οξεία ψευδοκύστη

Με τον όρο ψευδοκύστη ορίζεται μία συλλογή παγκρεατικού υγρού που περικλείεται από τοίχωμα ινώδους ή κοκκιωματώδους ιστού. Μία ψευδοκύστη μπορεί να είναι προϊόν μίας οξείας παγκρεατίτιδας, ενός παγκρεατικού τραύματος ή μίας χρόνιας παγκρεατίτιδας και διακρίνεται από την οξεία συλλογή υγρού με την διαπίστωση ύπαρξης κάψας. Οι παγκρεατικές ψευδοκύστες περιέχουν παγκρεατικό υγρό και στην πλειονότητά τους είναι στείρες μικροβίων. Ο σχηματισμός της κάψας απαιτεί τουλάχιστο 4 εβδομάδες. Αν και με την δυναμική αξονική τομογραφία μπορεί να υπολογισθεί το πάχος της κάψας εντούτοις δεν μπορεί να εκτιμηθεί με αυτήν πόσο ώριμη είναι η κάψα για ασφαλείς χειρουργικούς χειρισμούς. Αν και οι περισσότερες ψευδοκύστες εντοπίζονται στην περιπαγκρεατική περιοχή εντούτοις ψευδοκύστες μπορούν να ευρεθούν οπουδήποτε στην περιτοναϊκή κοιλότητα, το μεσοθωράκιο, και την ελάσσονα πύελο. Στις επιπλοκές των ψευδοκύστεων περιλαμβάνονται η διαπύηση, η απόφραξη της σπληνικής φλέβας με επακόλουθο υπερσπληνισμό και δημιουργία κισμών, ο σχηματισμός αρτηριακού ψευδοανευρύσματος, η οξεία αιμορραγία (**εικ. 4**), η διήθηση του ήπατος και του σπληνός, η διάτρηση προς τον γαστρεντερικό σωλήνα, η απόφραξη

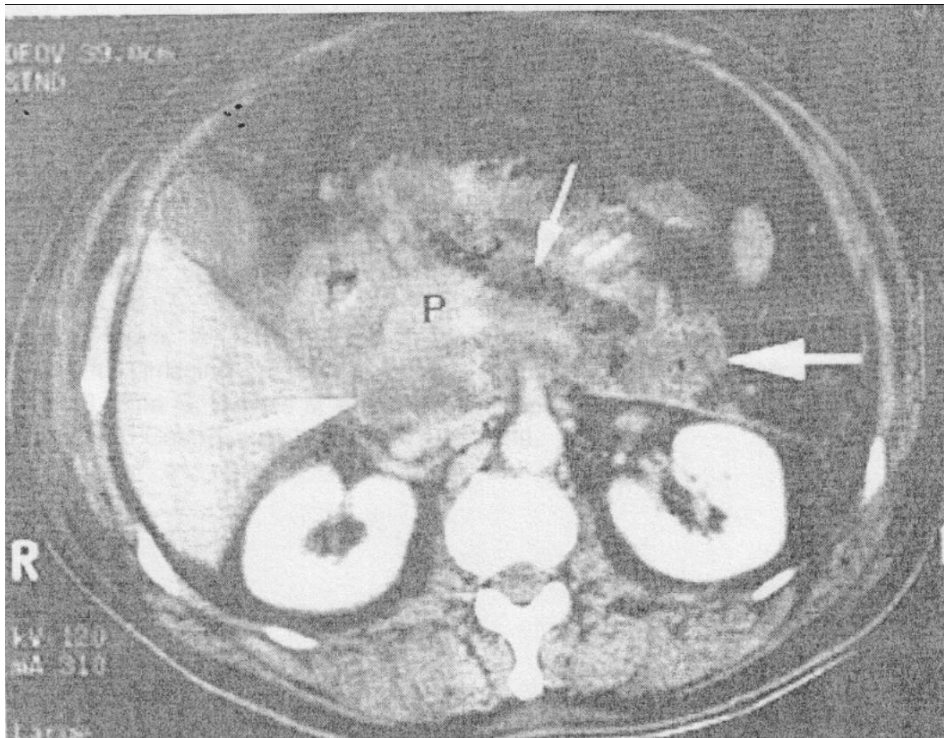
του κοινού χοληδόχου πόρου, του πυλωρού και άλλων κοίλων σπλάχνων. Η δυναμική αξονική τομογραφία με σκιαγραφική επίταση μπορεί να δώσει πολύτιμες πληροφορίες για όλες σχεδόν τις επιπλοκές μίας ψευδοκύστης και επιπλέον να κατευθύνει εκ του ασφαλούς μία παρακέντηση για αναρρόφηση υλικού. Τονίζεται ότι η διαφορική διάγνωση ακόμη και με την χρήση της δυναμικής αξονικής τομογραφίας μεταξύ παγκρεατικής ψευδοκύστης και κυστικού μορφώματος του παγκρέατος(π.χ. κυστικά νεοπλάσματα) δεν είναι εύκολη. Στις περιπτώσεις αυτές η διαφορική διάγνωση θα στηριχθεί περισσότερο στο ιστορικό και την αξιολόγηση άλλων κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων. Πτωχή επίσης σε τέτοια διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα φαίνεται να είναι και η ERCP (με εξαίρεση την ανάπτυξη ψευδοκύστεως επί εδάφους χρόνιας παγκρεατίτιδας).



Εικόνα 4: Αιμορραγική ψευδοκύστη παγκρέατος

δ) Παγκρεατικό απόστημα

Με τον όρο παγκρεατικό απόστημα νοείται μία καλά περιγεγραμμένη ενδοκοιλιακή συλλογή πύου που είναι αποτέλεσμα οξείας παγκρεατίτιδας ή παγκρεατικού τραύματος. (εικ. 5).



Εικόνα 5. Παγκρεατικό απόστημα σε οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα.

Ένα τέτοιο απόστημα βρίσκεται συνήθως σε επαφή με το πάγκρεας και περιέχει ελάχιστα ή καθόλου νεκρώματα. Η γενική εντύπωση είναι ότι τα παγκρεατικά αποστήματα επισυμβαίνουν αργότερα από ότι οι διαπυθείσες νεκρώσεις συνήθως 4 ή περισσότερες εβδομάδες μετά την εισβολή της οξείας παγκρεατίτιδας. Οι τρόποι σχηματισμού ενός παγκρεατικού αποστήματος είναι δύο: α) μία περιοχή περιορισμένης νέκρωσης, ρευστοποιείται και στη συνέχεια διαπυθίζεται, - ή β) διαπύηση μίας ψευδοκύστης.

Γενικά η θνητότητα από ένα παγκρεατικό απόστημα είναι μικρότερη από εκείνη μιας διαπυθείσας παγκρεατικής νέκρωσης.

3.9 Συστηματικές επιπλοκές

Οι συστηματικές επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας αποτελούν ένα εξαιρετικά σημαντικό κεφάλαιο της νόσου τόσο όσον αφορά την διάγνωση και αντιμετώπιση όσο και την έκβαση και την ποιότητα ζωής στη συνέχεια. Οι επιπλοκές αυτές μπορούν να επισυμβούν τόσο στην παρεγχυματώδη μορφή, όπου κατά κανόνα αντιμετωπίζονται επιτυχώς και συνοδεύονται από χαμηλή θνητότητα, όσο στην νεκρωτική μορφή της νόσου όπου η θνητότητα είναι υψηλή. Έχει διαπιστωθεί ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό οι θάνατοι θα επισυμβούν εάν εμφανισθεί οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που χωρίς έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία θα μεταπέσει προοδευτικά σε πολλαπλή οργανική

ανεπάρκεια. Ευτυχώς τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται από πολλές μελέτες ότι η θνητότητα από συστηματικές επιπλοκές διαρκώς μειώνεται. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στην βελτίωση των διαγνωστικών δυνατοτήτων τόσο όσον αφορά την ίδια την νόσο όσο και των επιπλοκών της καθώς και στην βελτίωση των δυνατοτήτων παρακολούθησης και νοσηλείας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Σημαντικό επίσης ρόλο στην μείωση της θνητότητας έχει διαδραματίσει η πρόωμη διάγνωση (μέσα στο πρώτο 48ωρο) και οι δυνατότητες παρέμβασης-αναχαίτισης της νόσου στη φάση αυτή που έχουν αναπτυχθεί ιδιαίτερα μετά την διασαφήνιση της φυσιολογίας του παγκρέατος και της σχετικής παθολογικής φυσιολογίας της οξείας παγκρεατίτιδας.

α) Καταπληξία (Shock)

Η καταπληξία είναι μία από τις πιο σοβαρές συστηματικές επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας. Η συχνότητα εμφάνισης ποικίλει σημαντικά (1%-60%) και προφανώς αυτό εξαρτάται από το εάν στις διάφορες μελέτες έχουν συμπεριληφθεί ή όχι και οι ήπιες μορφές. Το shock στην οξεία παγκρεατίτιδα πιστεύεται ότι οφείλεται στην διαφυγή παγκρεατικού εξιδρώματος στον μεσοκυττάριο χώρο, στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και την περιτοναϊκή κοιλότητα με επακόλουθο την σοβαρή μείωση του ενδαγγειακού όγκου και την εγκατάσταση υπότασης. Η διαφυγή αυτή πιστεύεται ότι προκαλείται από τοξικές ουσίες που απελευθερώνονται κατά την οξεία παγκρεατίτιδα.

Εάν στην οξεία παγκρεατίτιδα εγκατασταθεί shock η πρόγνωση είναι πτωχή. Έχει διαπιστωθεί ότι εάν κατά την εισαγωγή η συστολική αρτηριακή πίεση είναι <100 mmHg ή <90 mmHg η θνητότητα είναι 30% και 40% αντίστοιχα. Η υψηλή αυτή θνητότητα έχει διαπιστωθεί ότι οφείλεται στην επακόλουθη ισχαιμία και νέκρωση μεγάλων περιοχών του παγκρέατος (επιδείνωση της οξείας παγκρεατίτιδας) και στην εμφάνιση σε αρκετές περιπτώσεις διαταραχών του πηκτικού μηχανισμού.

Τονίζεται με ιδιαίτερη έμφαση ότι σε περιπτώσεις ασθενών που προσέρχονται στο νοσοκομείο σε shock, η διάγνωση τη οξείας παγκρεατίτιδας δεν θα πρέπει να αποκλείεται αν και είναι δύσκολο να διαγνωσθεί. Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να θυμάται ότι το shock μπορεί να είναι η κυρίαρχη κλινική εκδήλωση μιας ανώδυνης οξείας παγκρεατίτιδας

β) Νεφρική ανεπάρκεια

Η ακριβής συχνότητα της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ως επιπλοκής της οξείας παγκρεατίτιδας δεν είναι ακριβώς γνωστή δεδομένου ότι δεν έχει καθορισθεί επακριβώς το επίπεδο της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας που θεωρείται ως νεφρική

ανεπάρκεια. Γενικά, ελάσσονες μορφές νεφρικής δυσλειτουργίας όπως αυτές εκδηλώνονται με την παρουσία λευκώματος και/ή ερυθρών στα ούρα επισυμβαίνουν περίπου στο 50% των περιπτώσεων. Αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης > 1.1-2.0 mg/dl απαντώνται περίπου στο 25% και ακόμη μεγαλύτερη (> 2.0 mg/dl) στο 10%. Αιμοκάθαρση για αντιμετώπιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας φαίνεται ότι θα απαιτήσει τελικά μόνον ένα ποσοστό 7%-10% περίπου. Αν και η εμφάνιση οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στην οξεία παγκρεατίτιδα φαίνεται λογικό να αποδοθεί στην υποογκαιμία και την επακόλουθη υπόταση εντούτοις η επιπλοκή αυτή μπορεί να εμφανισθεί και σε ασθενείς χωρίς υπόταση και μάλιστα σε ασθενείς με υπέρταση (πιθανώς από απελευθέρωση αγγειοτενσίνης → αύξηση της νεφρικής αγγειακής αντίστασης → πτώση της σωληναριακής διήθησης).

Γενικά, έχει διαπιστωθεί ότι μία αυξημένη κρεατινίνη μέσα στο πρώτο 48ωρο από την εισαγωγή συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένη θνητότητα.

γ) Αναπνευστική ανεπάρκεια

Μέχρι πριν λίγες δεκαετίες οι ασθενείς με βαρεία οξεία παγκρεατίτιδα συνήθως πέθαιναν από shock και οξεία νεφρική ανεπάρκεια μέσα στις πρώτες ημέρες από την εισβολή της νόσου. Η βελτίωση στην εντατική θεραπεία τα τελευταία χρόνια αύξησε σημαντικά την επιβίωση των περιπτώσεων αυτών, και έδωσε έτσι την ευκαιρία να αναδυθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης των επακόλουθων επιπλοκών μεταξύ των οποίων και της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης της επιπλοκής αυτής ποικίλει ευρύτατα προφανώς ως αποτέλεσμα των διαφορετικών κριτηρίων που χρησιμοποιούνται (κυρίως το επίπεδο της pO_2) και των μορφών παγκρεατίτιδας που περιλαμβάνονται στις μελέτες αυτές. Γενικά, σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί ότι εγκαθίστανται στο 22% των περιπτώσεων από τις οποίες το 60% αναμένεται να καταλήξει από ανεξέλεγκτη υποξαιμία. Έχει διαπιστωθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η μείωση του αρτηριακού pO_2 (< 75 mmHg) μέσα στο πρώτο 48ωρο, τόσο μεγαλύτερη είναι η θνητότητα. Έτσι, φαίνεται πως για pO_2 < 70 mmHg και pO_2 < 60 mmHg η θνητότητα είναι 3%-6% και 13-15% αντίστοιχα. Από το σύνολο των ασθενών που θα εμφανίσουν έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας εκτιμάται ότι περίπου 8.5%-12.5% από αυτούς θα απαιτήσουν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Στις περιπτώσεις αυτές η θνητότητα μπορεί να φθάσει και το 75%.

Η παθογένεια της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι ακόμη εν πολλοίς άγνωστη. Μεταξύ των απόψεων που ακόμη συζητούνται είναι: ο

υποαερισμός που οφείλεται στην επώδυνη κοιλιακή διάταση και την πλευριτική συλλογή, η γενικευμένη ενδοκοιλιακή φλεγμονή που οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια υψηλής διαφυγής, η απελευθέρωση ενζύμων και βιοδραστικών αμινών όπως η ισταμίνη, η τρυψίνη, η φωσφολιπάση Α κλπ. Παθολογοανατομικά οι διαπιστώσεις είναι παρόμοιες με τα ευρήματα στην διάμεση ίνωση (shock lung) από άλλες αιτίες. Για τον λόγο αυτό πιστεύεται ότι οι βελτιώσεις στην κατανόηση της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων (ARDS) θα βοηθήσει στην βελτίωση της πρόγνωσης της επιπλοκής αυτής.

δ) Καρδιακές επιπλοκές

Οι καρδιακές επιπλοκές στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι πολύ συχνές και υπολογίζεται ότι περίπου το 50% των ασθενών αναμένεται να εμφανίσουν αναστροφή των επαρμάτων T και επιμήκυνση του ST διαστήματος. Σε μερικές περιπτώσεις τα ηλεκτροκαρδιογραφικά αυτά ευρήματα είναι τόσο έκδηλα που οι ασθενείς έχουν θεωρηθεί ως πάσχοντες από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και έχουν τεθεί ακόμη και σε θρομβολυτική θεραπεία.

Μεταξύ των πιθανών εξηγήσεων περιλαμβάνονται αντανεκλαστικά που μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων δρουν είτε άμεσα επί του μυοκαρδίου είτε έμμεσα μεταβάλλοντας την αιματική ροή στα στεφανιαία αγγεία είτε μέσω των απελευθερωμένων πρωτεολυτικών ενζύμων.

Εξ άλλου οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως η υποκαλιαιμία, η υπασβεστιαίμια και η υπονατρίαίμια που είναι συχνές στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι πιθανόν να μεταβάλλουν την επαναπόλωση στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και να είναι υπεύθυνες για ορισμένες τουλάχιστον από τις καρδιολογικές διαταραχές.

Μία άλλη καρδιακή επιπλοκή που μπορεί να επισυμβεί και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη είναι ο καρδιακός επιπωματισμός από περικαρδίτιδα και ανάπτυξη περικαρδιακού εξιδρώματος. Ορισμένες μελέτες της κοιλιακής λειτουργίας της καρδιάς έχουν αποδείξει ότι μπορεί να υπάρξει πρωτοπαθής μυοκαρδιακή καταστολή. Η συχνότητα ανάπτυξης υγρού στην περικαρδιακή κοιλότητα είναι εξαιρετικά υψηλή (~50%) στις οξείες παγκρεατίτιδες αλκοολικής αιτιολογίας και περίπου 20% σε εκείνες όλων των άλλων αιτιολογιών, δείχνοντας ότι τελικά η δυνητικά επικίνδυνη αυτή επιπλοκή θα πρέπει να αναζητείται καθημερινά και να αντιμετωπίζεται έγκαιρα.

ε) Απόφραξη του κοινού χοληδόχου πόρου

Περίπου το 40% των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα θα εμφανίσουν ίκτερο που μπορεί να οφείλεται: σε στένωση του κοινού χοληδόχου πόρου από οίδημα της κεφαλής του παγκρέατος στις ήπιες μορφές ή σε νέκρωση της κεφαλής στις νεκρωτικές μορφές και σε ενσφήνωση λίθου στο φύμα του Vater σε λιθιασικές οξείες παγκρεατίτιδες.

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από την εξέλιξη της νόσου. Συνήθως η υποχώρηση της φλεγμονώδους διόγκωσης ή η μετακίνηση του λίθου προς το δωδεκαδάκτυλο οδηγεί και σε εξάλειψη του ίκτερου. Όταν ο ίκτερος επιμένει εάν μιν οφείλεται σε λίθο αυτός θα πρέπει να αφαιρεθεί συνήθως σήμερα με ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή, εάν δε σε νέκρωση της κεφαλής με την εκτέλεση χολοπεπτικής αναστόμωσης με τα ή άνευ παγκρεατεκτομής κατά Whipple.

στ) Αιμορραγία από το Γ.Ε.Σ.

Η αιμορραγία από τον γαστρεντερικό σωλήνα ως επιπλοκή της οξείας παγκρεατίτιδας είναι σπάνια και συνολικά αναμένεται να εμφανισθεί στο 2%-4% των ασθενών, συνηθέστερα επί νεκρωτικών και σπανιότερα επί οιδηματωδών μορφών της νόσου. Η αιτιολογία της είναι άγνωστη και εμφανίζεται πιο συχνά σε αλκοολικής αιτιολογίας οξείες παγκρεατίτιδες επί εδάφους κισών του οισοφάγου, αλκοολικής γαστρίτιδας, συνδρόμου Mallory-Weiss, οξείας γαστρίτιδας ή οξέως δωδεκαδακτυλικού έλκους. Αιμορραγία επίσης μπορεί να εμφανισθεί από διάβρωση σπλαχνικών αγγείων, μέσα σε ψευδοκύστεις ή από ρήξη ψευδοανευρισμάτων των γαστρο12δακτυλικών ή παγκρεατο12δακτυλικών αγγείων. Η θνητότητα είναι εξαιρετικά υψηλή (50%-70%) δεδομένου ότι η αιμορραγία εμφανίζεται αιφνίδια και είναι μαζική.

ζ) Στενώσεις κοίλων σπλάχνων

Οι στενώσεις των κοίλων σπλάχνων ως επιπλοκές της οξείας παγκρεατίτιδας είναι γενικά σπάνιες και συνήθως εντοπίζονται στο 12δάκτυλο (12%), το εγκάρσιο τμήμα του παχέος εντέρου (14%) και τους ουρητήρες (5%). Είναι σπανιότερες και μη μόνιμες σε απλές οιδηματώδεις μορφές και συνηθέστερες και εμμένουσες σε νεκρωτικές μορφές οξείας παγκρεατίτιδας. Αυτές που μπορεί να απαιτήσουν χειρουργική αντιμετώπιση, έκτακτη ή τακτική, είναι οι στενωτικές βλάβες του εγκαρσίου τμήματος του παχέος εντέρου και σπανιότερα των ουρητήρων.

η) Ειλεός λεπτού εντέρου

Πριν από 20 και πλέον χρόνια όταν οι απεικονιστικές μέθοδοι της μαγνητικής τομογραφίας και του υπερηχογραφήματος δεν ήταν εφικτές και τα προγνωστικά συστήματα δεν είχαν περιγραφεί, ο καλύτερος κλινικός δείκτης βελτίωσης ή επιδείνωσης μιας οξείας παγκρεατίτιδας ήταν η εξάλειψη ή η εμμονή του ειλεού του λεπτού εντέρου. Η επιπλοκή αυτή είναι εξαιρετικά συχνή (σε περισσότερες από το 25% των ήπιων και περίπου στο 95% των νεκρωτικών μορφών) και η διάρκειά της αντανακλά την βαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας. Η αιτιολογία της είναι ποικίλη και μπορεί να οφείλεται σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, στην συνοδό περιτονίτιδα, σε τοξικές ουσίες ή τέλος σε διάχυση του παγκρεατικού εξιδρώματος δια μέσου του μεσεντερίου. Η πρόγνωση είναι κατά κανόνα καλή με συντηρητική αντιμετώπιση.

θ) Νέκρωση λίπους

Η νέκρωση του λιπώδους ιστού στην οξεία παγκρεατίτιδα εξακολουθεί να προκαλεί το επιστημονικό ενδιαφέρον για περισσότερα από 100 χρόνια. Η ακριβής συχνότητα της επιπλοκής αυτής δεν είναι γνωστή γι' αυτό και δεν είναι γνωστή η σημασία της στην πρόγνωση. Πιστεύεται ότι οφείλεται στην απελευθέρωση λιπαρών οξέων και γλυκερόλης από τα τριγλυκερίδια με την δράση της λιπάσης και στη συνέχεια στον συνδυασμό ελεύθερων λιπαρών οξέων με ασβέστιο για σχηματισμό σαπώνων ασβεστίου.

Η διεργασία αυτή μπορεί να συμβεί οπουδήποτε στο σώμα συμπεριλαμβανομένων των οπισθοπεριτοναϊκών ιστών, του περιτονόου, του μεσεντερίου, του μεσοθωρακίου, του υπεζωκότα, του περικαρδίου, του υποδορίου λίπους, των οστών και των αρθρώσεων.

Η νέκρωση του λίπους μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της οξείας παγκρεατίτιδας και να προσλαμβάνει χαρακτήρες οζώδους ερυθήματος, υποδοριών ψευδοαποστημάτων, οστικών εκδηλώσεων και αρθρίτιδας. Στις περιπτώσεις αυτές όπως και σε εκείνες με εκτεταμένη νέκρωση λίπους σε άλλους ιστούς η πρόγνωση είναι κακή. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου τόσο οι οστικές εκδηλώσεις (πολλές φορές με την μορφή οστικών διαβρώσεων) όσο και εκείνες από τις άλλες περιοχές υπεχώρησαν μετά από χειρουργική αντιμετώπιση γιγαντιαίων ψευδοκύστεων ή παγκρεατεκτομή κατά Whipple.

ι) Παγκρεατική εγκεφαλοπάθεια

Η συχνότητα της επιπλοκής αυτής κλινικά κυμαίνεται από 5%-20% και ηλεκτροεγκεφαλογραφικά διαπιστώνεται περίπου στο 35% των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα. Κλινικά εμφανίζεται ως ψύχωση και μπορεί να οφείλεται στην νόσο αυτή καθ' εαυτή, στην χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων ή στην αποστέρηση, του αλκοόλ στις αλκοολικής αιτιολογίας οξείες παγκρεατίτιδες. Η λιπάση συνήθως ανευρίσκεται σημαντικά αυξημένη στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό τέτοιων ασθενών αλλά ο ακριβής της ρόλος δεν έχει διευκρινισθεί. Γενικά φαίνεται πως η εμφάνιση παγκρεατικής εγκεφαλοπάθειας δεν επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου.

κ) Δερματικές εκδηλώσεις

Σε αυτές περιλαμβάνονται η κυάνωση του προσώπου και των άκρων και τα σημεία Grey-Turner (εκχυμώσεις των οσφύων) και Cullen (περιομφαλική εκχύμωση). Αμφότερα τα σημεία αυτά είναι σήμερα σπάνια (~1%) και όταν εμφανισθούν κατά κανόνα συναρτώνται με βαρεία νεκρωτική -αιμορραγική παγκρεατίτιδα και κακή πρόγνωση.

λ) Οφθαλμολογικές διαταραχές

Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί επεισόδια αιφνίδιας απώλειας της όρασης που συνδυάζονται με αλλοιώσεις του αμφιβληστροειδούς που μοιάζουν με αμφιβληστροειδοπάθεια τύπου Purtscher. Η ακριβής συχνότητα της επιπλοκής αυτής στην οξεία παγκρεατίτιδα είναι άγνωστη και μπορεί να έχει υποεκτιμηθεί εξ αιτίας των άλλων θορυβωδών εκδηλώσεων. Η παθογένεια της επιπλοκής είναι άγνωστη (έχουν ενοχοποιηθεί λιπώδεις μικροεμβολισμοί των αγγείων του αμφιβληστροειδούς καθώς και η δημιουργία θρομβώσεων τους από ινωδογόνο και καθήλωση λευκών αιμοσφαιρίων). Μολονότι τα ελλείμματα των οπτικών πεδίων μπορούν να βελτιωθούν, κατά κανόνα επιμένουν σημαντικές οφθαλμολογικές μεταβολές με μικρή πιθανότητα περαιτέρω βελτίωσης.

4. Οι κυτταροκίνες ως δείκτες πρόγνωσης και εκτίμησης της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας.

Η θνησιμότητα της οξείας παγκρεατίτιδας έχει παραμείνει σταθερή τα τελευταία 30 χρόνια, μόλις κάτω του 10%,⁹⁹ παρ' όλες τις προόδους στη διάγνωση και στη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Η εξέλιξη της νόσου κυμαίνεται ευρέως από την αυτοπεριοριζόμενη μορφή στο 75% των περιπτώσεων, μέχρι την απειλητική για τη ζωή μορφή, με πολυοργανική ανεπάρκεια στο 25%.¹⁰⁰

Από τα ανωτέρω συμπεραίνεται η αναγκαιότητα ύπαρξης αντικειμενικών δεικτών, για την εκτίμηση της βαρύτητας και τον καθορισμό της πρόγνωσης της οξείας παγκρεατίτιδας.

Η βαρύτητα μιας νόσου καθορίζεται συνήθως, από την τελική έκβαση των ασθενών. Στην οξεία παγκρεατίτιδα, η τελική έκβαση, εξαρτάται: από τη βαρύτητα της παγκρεατικής βλάβης, από την ιδιοσυγκρασιακή ευαισθησία του ασθενούς στο συγκεκριμένο βιολογικό ερέθισμα και από την προϋπάρχουσα γενική κατάσταση του ασθενούς.^{99,101}

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα κλινικοεργαστηριακά κριτήρια για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου (Ranson -Atlanta -Glasgow -Apache II κ.ά.).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Ωστόσο τα περισσότερα από αυτά απαιτούν συλλογή στοιχείων τις πρώτες 48 ώρες και υστερούν σε προγνωστική ακρίβεια.⁹⁹

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ο ρόλος των κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας, κυρίως για την ερμηνεία των γενικευμένων φλεγμονωδών αντιδράσεων (SIRS) και των επιπλοκών της.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Κυτταροκίνες που έχουν χρησιμοποιηθεί σαν προγνωστικοί δείκτες είναι: ο TNF-α, TNF-α υποδοχείς (P55, P75), η IL-6, η IL-8, η IL-10, η IL-11, ο IL-1α, η IL-1β.

Πρέπει να σημειωθεί ότι, η ερμηνεία των μελετών σχετικά με τα επίπεδα των κυτταροκινών στο πλάσμα, περιορίζεται από: 1) την παρουσία κυκλοφορούντων αναστολέων έναντι αυτών, 2) το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής των κυκλοφορούντων κυτταροκινών, 3) το γεγονός, ότι δρουν κυρίως σε ιστικό επίπεδο (παρακρινής δράση) και έχει μεγαλύτερη αξία η συγκέντρωσή τους στους ιστούς και 4) από το ότι οι μέθοδοι προσδιορισμού των κυτταροκινών ανιχνεύουν μόνο τους κυκλοφορούντες μεσολαβητές και όχι εκείνους, που είναι συνδεδεμένοι στα κύτταρα ή στους ιστικούς υποδοχείς τους.¹⁰⁸

1) TNF-a

Ο TNF-a παίζει βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας.⁸ Ωστόσο συχνά είναι μη ανιχνεύσιμος στον ορό των ασθενών, ακόμα και σε σοβαρή νόσο (το ποσοστό ανίχνευσης κυμαίνεται από 29-40% μέθοδος Elisa).^{109,110} Η μη ανίχνευσή του πιθανώς να οφείλεται στο μικρό χρόνο ημισείας ζωής, στη σύνδεσή του με άλλες πρωτεΐνες του ορού, στο γεγονός ότι παράγεται κυρίως στους ιστούς και περιστασιακά μόνο εμφανίζεται στον ορό και τέλος στο ότι διασπάται από την ελασάση των ουδετεροφίλων.¹¹¹ Σε διάφορες μελέτες έχει καταδειχτεί η μικρή χρησιμότητα του TNF-a σαν προγνωστικού δείκτη στην οξεία παγκρεατίτιδα (ευαισθησία 56%, ειδικότητα 80%, PPV 63%, NPV 75%, ακρίβεια 72%).^{112,113}

2) TNF-a υποδοχείς

Οι TNF-a υποδοχείς (P55, P75) ελευθερώνονται στην κυκλοφορία από τα κύτταρα στόχους του TNF-a, μετά από την επίδρασή του σε μια προσπάθεια αυτοπεριορισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης.^{113,111} Ανιχνεύονται στον ορό όλων των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα (σε αντίθεση με τον TNF-a). Η συγκέντρωσή τους δε στον ορό είναι ανάλογη της σοβαρότητας της νόσου.^{111,114,115}

3) IL-6 (Ιντερλευκίνη-6)

Πολλές μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα, ότι η IL-6 αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη της οξείας παγκρεατίτιδας.^{105,106,113,115,116} Αποτελεί προφλεγμονώδη κυτταροκίνη και η ανίχνευσή της γίνεται με τη μέθοδο Elisa. Τιμές το πρώτο 24ωρο της νόσου πάνω από 400 pg/ml συσχετίζονται με σοβαρή νόσο και έχουν υψηλή προγνωστική αξία (ευαισθησία 89% -100% ειδικότητα 87% PPV 80%, NPV 93%, ακρίβεια 90%).¹¹³ Η αύξησή της στον ορό προηγείται κατά 24 ώρες της αύξησης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), αφού η IL-6 επάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ.¹¹⁷

4) IL -8 (Ιντερλευκίνη -8)

Η IL-8 είναι επίσης προφλεγμονώδης κυτταροκίνη και σύμφωνα με τη βιβλιογραφία τα επίπεδά της στον ορό σχετίζονται στενά με την κλινική πορεία της νόσου.^{105,113,118}

Η ανίχνευσή της στον ορό γίνεται με Elisa και τα επίπεδά της αυξάνονται από το πρώτο 24ωρο της νόσου (ευαισθησία 50-100%, ειδικότητα 81-87%, ακρίβεια 74-88%, PPV 69%, NPV 75%).^{113,118}

5) IL-10 (Ιντερλευκίνη-10)

Η IL-10 κατατάσσεται στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Αυξάνεται, όπως και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες από το πρώτο 24ωρο της οξείας παγκρεατίτιδας και υψηλά επίπεδα στον ορό 330 pg/ml συσχετίζονται με σοβαρή νόσο (ευαισθησία 67%, ειδικότητα 94%, PPV 86%, NPV 83%, ακρίβεια 84%).¹¹⁹ Ο λόγος της IL-10 προς την IL-6 ή IL-8 έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης καλής πρόγνωσης (υψηλή τιμή -σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση).¹²⁰ Η μέτρησή της στον ορό γίνεται με Elisa. Μελετάται επίσης ο ρόλος της στη θεραπεία της οξείας νόσου.¹⁰⁹

6) IL-11 (Ιντερλευκίνη 11)

Η IL-11 ανήκει επίσης στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, και μετράται στον ορό με Elisa.¹²¹ Όπως και η IL-10 αυξάνεται στον ορό των ασθενών κατά το πρώτο 24ωρο της νόσου και επίπεδα πάνω από 10,5 pg/ml αποτελούν δείκτη σοβαρής οξείας παγκρεατίτιδας (ευαισθησία 50%, ειδικότητα 72%, PPV 50%, NPV 72%, ακρίβεια 64%).¹¹⁹

7) IL-1-ra (Ανταγωνιστής υποδοχέα της IL-1)

Ο IL-1-ra είναι αντικυτταροκίνη, που παράγεται από τα μακροφάγα και ανταγωνίζεται τη δράση της IL-1 στα κύτταρα στόχους (down-regulation). Ανιχνεύεται στον ορό με τη μέθοδο Elisa.¹⁰⁹ Σε πρόσφατες μελέτες ανευρέθησαν υψηλότερες τιμές του IL-1-Γα σε ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα από το πρώτο 24ωρο της νόσου, σε σχέση με ασθενείς με ήπια νόσο.^{109,115}

8) IL-1β (Ιντερλευκίνη-1β)

Η IL-1β ανήκει στην κατηγορία των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Μέθοδος ανίχνευσης στον ορό αποτελεί η Elisa. Παλαιότερες μελέτες μέτρησης των επιπέδων της IL-1 στο πλάσμα ασθενών με σήψη, έδειξαν χαμηλές τιμές το πρώτο 24ωρο της νόσου, σε αντίθεση με τα επίπεδα των άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και σε πρόσφατη μελέτη,¹⁰⁹ που περιλαμβάνει ασθενείς με οξεία σοβαρή παγκρεατίτιδα. Ωστόσο υπάρχει μελέτη που παρουσιάζει υψηλότερα επίπεδα IL-1β σε ασθενείς με σοβαρή νόσο το πρώτο 24ωρο, έναντι αυτών με ήπια νόσο (ευαισθησία 72%, ειδικότητα 87%, PPV 76%, NPV 85%, ακρίβεια 82%).¹¹³

Δεν απομένει παρά στο μέλλον να βρεθεί η ιντερλευκίνη εκείνη, φαίνεται να είναι η ιντερλευκίνη 6, που θα μας παρέχει έναν εύχρηστο και αξιόπιστο δείκτη για την πρόγνωση της έκβασης της οξείας παγκρεατίτιδας.

5. Ο ρόλος της PMN ελαστάσης στην παγκρεατίτιδα (I)

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η βαρύτητα ενός επεισοδίου οξείας παγκρεατίτιδας ανεξαρτήτως αιτίου, είναι εξαιρετικά ευρεία, κυμαινόμενη από ένα σχετικά ήπιο επεισόδιο οξέος κοιλιακού πόνου, μέχρι ενός λίαν βαρέος επεισοδίου με πολυσυστηματική οργανική συμμετοχή.

Απότοκη της βαρύτητας προσβολής είναι και η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση η οποία κυμαίνεται από της απλής συμπτωματικής και υποστηρικτικής αγωγής (οιδηματώδης μορφή) μέχρι της λίαν απαιτητικής πολυσυστηματικής υποστήριξης του ασθενούς με την εμπλοκή πολλών ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων, όπως γαστρεντερολόγων, χειρουργών καθώς και αναίμακτων ή αιματηρών απεικονιστικών (νεκρωτική αιμορραγική μορφή).

Λόγω της μη ύπαρξης μέχρι σήμερα τουλάχιστον ειδικής θεραπείας αντιμετώπισης της νόσου και λόγω του προαναφερθέντος μεγάλου εύρους της βαρύτητας προσβολής, η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου στηρίζεται σε συγκεκριμένες διαγνωστικές και θεραπευτικές πράξεις, αναλόγως της βαρύτητας προσβολής βάση διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων και αλγορίθμων.

Η κλινική εκτόιμηση του ασθενούς (σημεία περιτονίτιδος, αναπνευστικής δυσχέρειας, shock) μπορεί να προσδιορίσει το 35-45% των ασθενών με βαριά παγκρεατίτιδα και για το λόγο αυτό έχει αξιόπιστη με θετική προγνωστική αξία.

Από τους διάφορους ορολογικούς δείκτες οι οποίοι έχουν προταθεί ως προγνωστικοί παράγοντες της βαρύτητας προσβολής, εκείνοι οι οποίοι έχουν αποδειχθεί αρκετά αξιόπιστοι είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός της CRP η οποία αποτελεί και τον πλέον διαδεδομένο δείκτη λόγω της ευχέρειας δυνατότητας άμεσου προσδιορισμού και χαμηλού σχετικά κόστους.

Της α2-μακροαφαιρίνης, της ιντερλευκίνης 6 (IL-6), της ελαστάσης των πολυμορφοπύρηνων καθώς και το πεπτίδιο ενεργοποίησης του θρυψινογόνου (TAP), με τους τελευταίους όμως να μην είναι ευρέως διαθέσιμοι, αφενός μεν λόγω τεχνικής δυσχέρειας και πολυπλοκότητας άμεσου προσδιορισμού τους, αφ' ετέρου δε λόγω κόστους.

Γενικά χαρακτηριστικά

Είναι μια λυσοσωματική πρωτεάση που παράγεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα. Απελευθερώνεται λίγες ώρες μετά την εγκατάσταση των

συμπτωμάτων της φλεγμονής, αλλά η μεγαλύτερη αύξηση των τιμών συμβαίνει στην οξεία βαρεία παγκρεατίτιδα. Είναι πολύ ευαίσθητη στην διαφοροποίηση σοβαρών και ήπιων επεισοδίων παγκρεατίτιδας. Ανευρίσκεται σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που αργότερα ανέπτυξαν επιπλοκές σε σχέση με ανεπίπλεκτους και είναι χρήσιμη για την διάγνωση και πρόγνωση των επιπλοκών που είναι δύσκολο να γίνει με κλινικά κριτήρια.

Αξιολόγηση PMN ελαστάσης

Έχει 90% ειδικότητα και ευαισθησία στην εισαγωγή, μεγάλη θετική προγνωστική αξία 80% στην εισαγωγή 97% μετά τις πρώτες 12-24 ώρες, αρνητική προγνωστική αξία (αποκλεισμός άλλης νόσου) 98% και μέγιστη τιμή σε 12-24 ώρες. Ακολουθεί αργή προοδευτική πτώση ανεξάρτητα με την κατάληξη της νόσου που σημαίνει ότι η ύφεση της παγκρεατίτιδος είναι μια παρατεταμένη διαδικασία.

Σημαντικά υψηλές τιμές έως και 15^η ημέρα.

Κριτήρια Apache II

Τα κριτήρια Apache II είναι το πλέον διαδεδομένο και αξιόπιστο συνδυαστικό προγνωστικό σύστημα που χρησιμοποιείται. Είναι ακριβές, προσδιορίζεται άμεσα και ο ασθενής μπορεί να αξιολογηθεί ανά πάσα στιγμή και όσο συχνά χρειάζεται. Έχει βέβαια και δύο μειονεκτήματα ότι είναι σχετικά πολύπλοκο και κουραστικό στην εφαρμογή του. Σε σύγκριση με την PMN ελαστάση έχει μικρότερη ευαισθησία και ειδικότητα από την μεμονωμένη μέτρηση της PMN ελαστάσης.

Ορολογικοί δείκτες

Ορολογικοί δείκτες είναι οι: C- αντιδρώσα πρωτεΐνη, C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (I) και C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (II). Η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει 80- 85% ευαισθησία στην οξεία παγκρεατίτιδα. Οι τιμές CRP πάνω από 200mg/ dl την 2^η , 3^η και 4^η ημέρα αποτελούν τον καλύτερο ορολογικό δείκτη για τον χαρακτηρισμό της παγκρεατίτιδος ως βαρείας.¹⁴⁶

Η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (I) για τις πρώτες 24 ώρες τα επίπεδα της CRP έχουν ευαισθησία 8% μόνο για το χαρακτηρισμό οξεία παγκρεατίτιδος ως βαρεία. Για τη σημαντική αύξηση των επιπέδων της CRP στον ορό απαιτούνται περίπου 48 ώρες, σχετικά μακρό χρονικό διάστημα για το χαρακτηρισμό της μεθόδου ως πρώιμης προγνωστικής αξίας.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (II) δεν είναι σαφές κατά πόσο μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια την έκταση της παγκρεατικής νέκρωσης.^{144,145}

Σε σύγκριση με την MPN ελαστάση, η PMN ελαστάση αυξάνει πιο γρήγορα σε σχέση με την CRP και έχει μεγαλύτερη δυναμική όσον αφορά τα επίπεδα του ορού. Η πιθανότερη εξήγηση είναι ότι προηγείται η ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων που παράγουν ελαστάση και ακολουθεί η ενεργοποίηση των ηπατοκυττάρων που παράγουν την CRP σαν απάντηση στις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα μακροφάγα.

Αξιολόγηση συνδυασμού PMN και CRP

Ο συνδυασμός PMN ελαστάσης την 1^η ημέρα και CRP την 3^η είναι ο καλύτερος δείκτης για την πρόγνωση της οξείας παγκρεατίτιδας με 100% ευαισθησία και 95% ειδικότητα.¹⁴⁷ Έχει υποστηριχθεί ότι η CT-κοιλίας πρέπει να φυλάσσεται για τους ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλή PMN ελαστάση και CRP.¹⁴⁷

Αντιπρωτεάσες

Η αντιπρωτεάσες είναι: η α₁- αντιθρυψίνη και η α₂- μακροσφαιρίνη. Έχουν την μικρότερη ικανότητα στην διαφοροποίηση μεταξύ ήπιας και σοβαρής παγκρεατίτιδο και ο προσδιορισμός τους είναι δυσχερής λόγω υψηλού κόστους.

Πεπτίδιο που ενεργοποιεί το θρυψινογόνο

Υψηλά επίπεδα έχουν συσχετιστεί με παγκρεατική νέκρωση αλλά δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία. Συγκριτικά με τους συνδυαστικούς δείκτες **APACHE II**, **Ranson**, **Glasgow** ο προσδιορισμός του στα ούρα έδειξε ανάλογη με αυτούς προγνωστική αξία.¹⁴⁸

PAF (Platelet Activating Factor)

Το PAF είναι ένα λιπίδιο που λειτουργεί ως μεσολαβητής φλεγμονής και εκκρίνεται μετά από την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A₂ (ένζυμο που συνδέεται με την παθογένεση της οξείας παγκρεατίτιδας). Θεωρείται κυρίαρχος ο ρόλος του στην ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης και πολυοργανικής ανεπάρκειας.

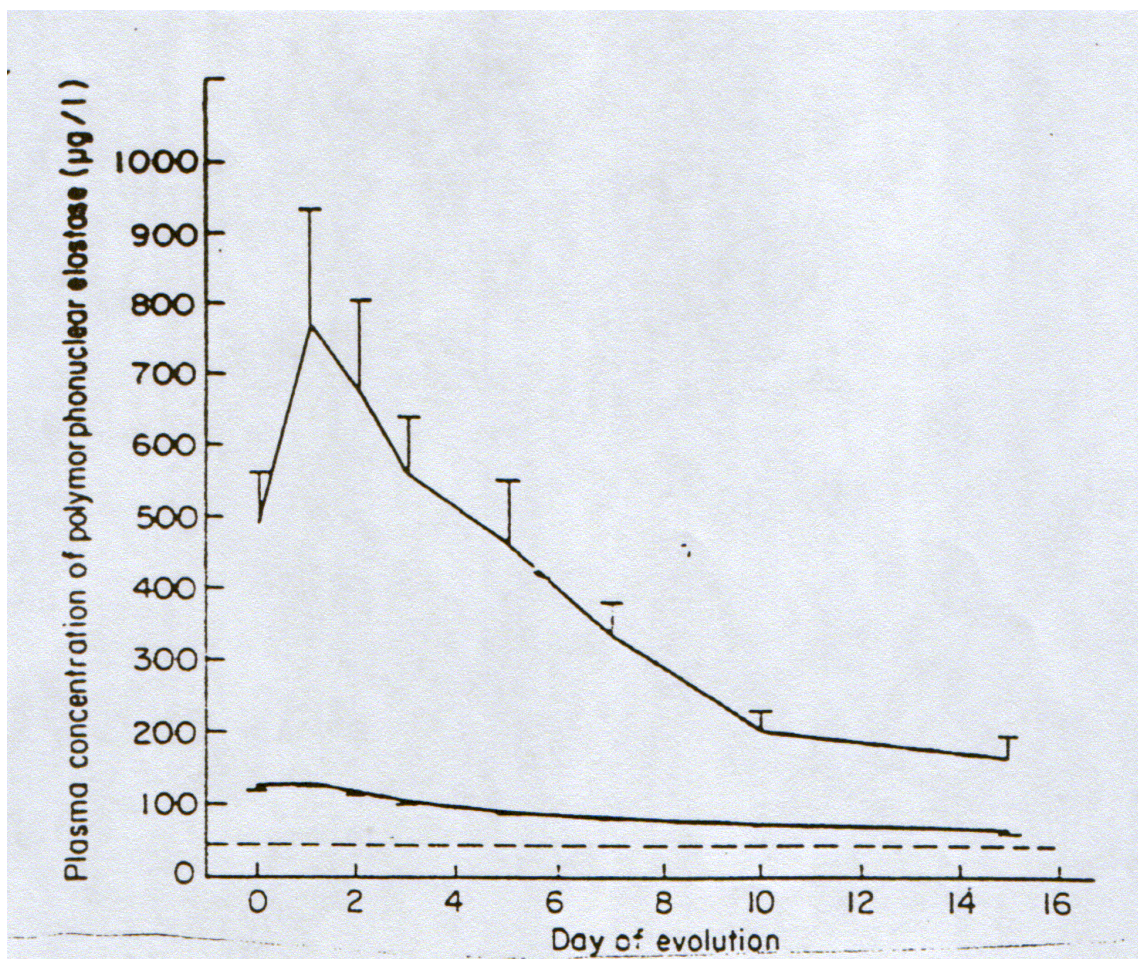
Ο ρόλος της PMN ελαστάσης στη βιβλιογραφία

Η χρησιμότητα και η δυνατότητα καθορισμού της εφαρμογής της PMN ελαστάσης στην οξεία παγκρεατίτιδα αναλύθηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη και συγκρίθηκε με τα συνήθη συστήματα του Ranson και Apache.

Σε μια μελέτη περιελήφθησαν 182 ασθενείς, 125 με ήπια παγκρεατίτιδα και 28 με σοβαρή η οποία τεκμηριώθηκε από την εμφάνιση επιπλοκών.

Στις σοβαρές πειρπτώσεις οξείας παγκρεατίτιδας η ελαστάση ήταν στατιστικά υψηλότερη σε σχέση με τις ήπιες μορφές τις πρώτες ώρες εισαγωγής 2-12 ώρες μετά την εκδήλωση. Η PMN ελαστάση προσδιορίστηκε σε δείγματα πλάσματος αίματος της εισαγωγής και τις μέρες 1,2,3,5,7,10 και 15. (Σχ. 1)

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν μ.ο. ηλικίας 60,94 άνδρες, 86 γυναίκες. 57,1% λιθισιακής αιτιολογίας, 4,4% αλκοολικής αιτιολογίας, διάφορα 2,8%. Οι ασθενείς με σοβαρά επεισόδια είχαν σαφώς μεγαλύτερο αριθμό θετικών κριτηρίων από αυτή με ήπια επεισόδια με αναφοράτο σύστημα Ranson. Η συγκέντρωση στο πλάσμα της PMN ελαστάσης είναι υψηλότερη την ώρα εισαγωγής σε ασθενείς των οποίων η πορεία αποδεικνύεται πως είναι σοβαρή με κορυφή τις 24 ώρες. Αυτή επιμένει για 15 ημέρες (Σχήμα 1).

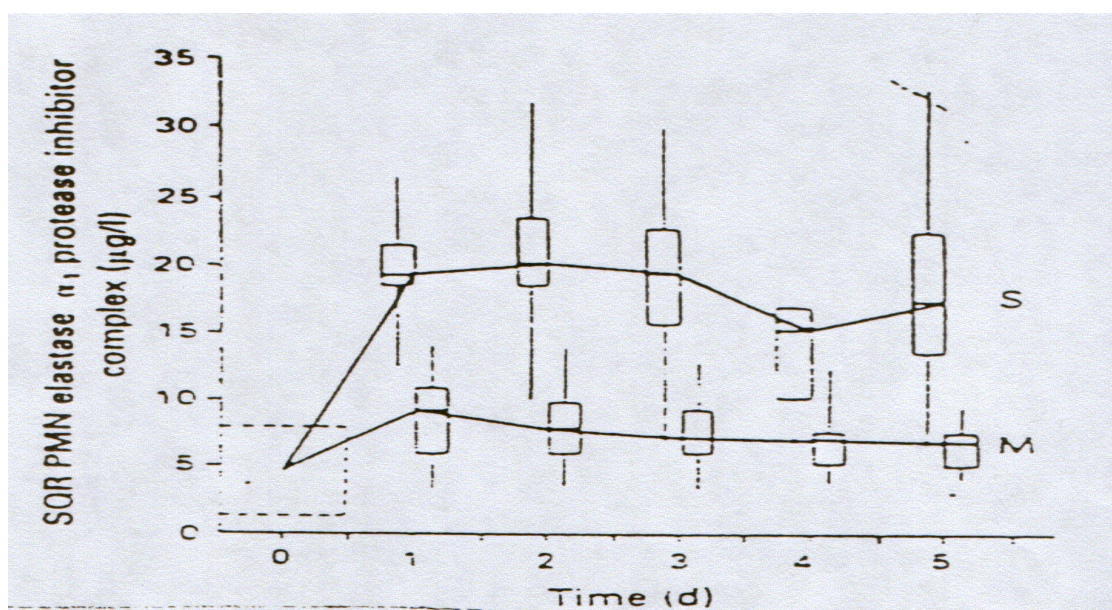


Σχήμα 1.: Συγκέντρωση της PMN ελαστάσης σε ασθενείς με σοβαρή παγκρεατίτιδα (πάνω γραμμή) και ήπια (κάτω γραμμή) παγκρεατίτιδα). Κάτω διακεκομμένη γραμμή φυσιολογική συγκέντρωση. Από JE Dominiquez Munoz et al. Br Surg 1991.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη αναλύθηκαν δεδομένα από 80 ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα. Αναφέρεται ότι 40 ασθενείς είχαν ήπια οξεία παγκρεατίτιδα, 40 σοβαρή και από αυτούς οι 43 ήταν άνδρες και οι 37 γυναίκες. Η μέση ηλικία ήταν 50 έτη.

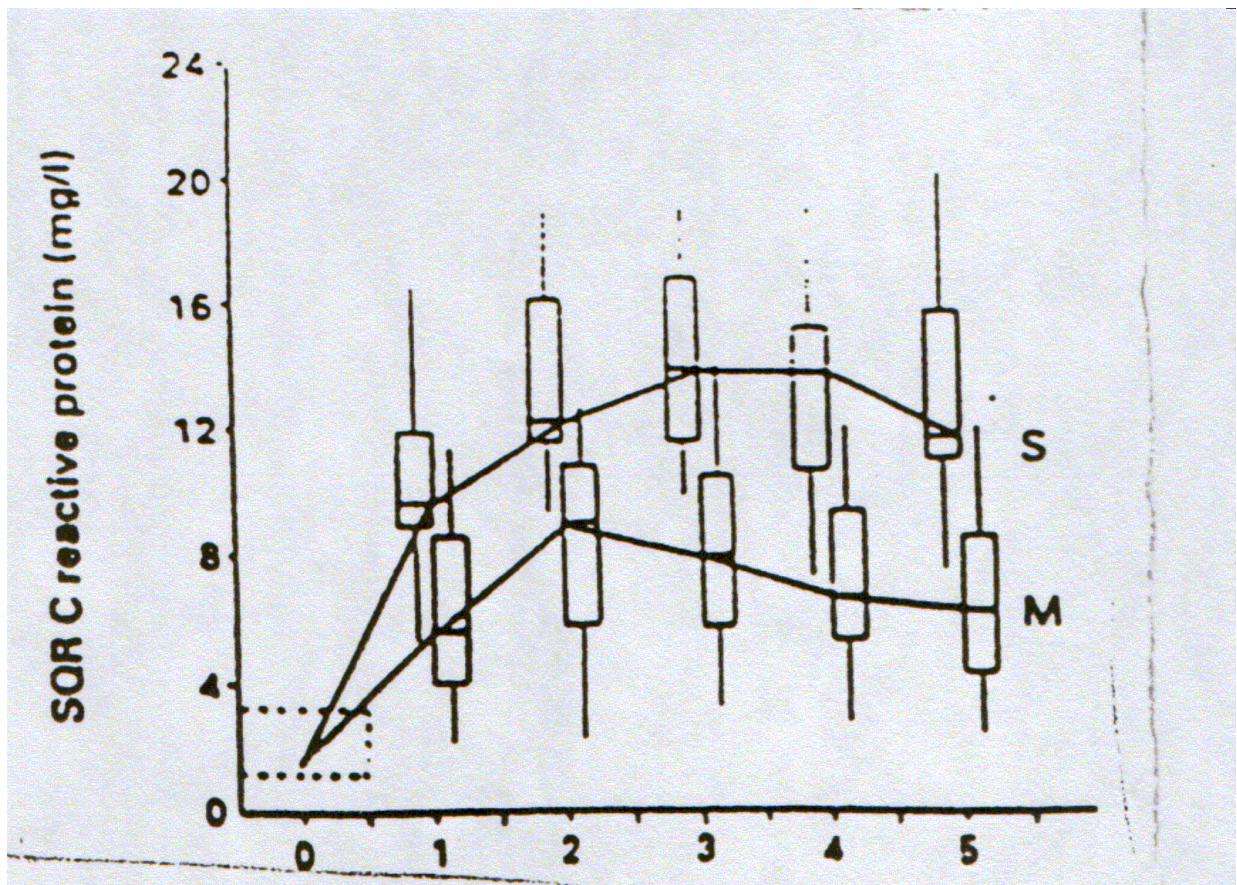
Η διάγνωση βασίστηκε σε χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα και τουλάχιστον διπλάσια ή τριπλάσια παγκρεατική αμυλάση. Επίσης χρησιμοποιήθηκε η CT τομογραφία. Όσον αφορά τα αίτια είχαν 55% χολολιθίαση, 17,5% ήταν αλκοολικής αιτιολογίας και 17,5 διάφορα. Σε ασθενείς με ήπιες μορφές δεν εμφανίσθηκαν επιπλοκές απειλητικές για τη ζωή ενώ οι ασθενείς με σοβαρή παγκρεατίτιδα παρουσίασαν $PO_2 < 60$ mmHg σηψαιμία, θρομβοπάθεια, shock, υπασβεστιαμία, νεφρική προσβολή. Μετρήθηκαν οι PMN ελαστάση και η CRP την πρώτη ημέρα, οι τιμές PMN ελαστάσης ήταν σημαντικά υψηλότερες σε ασθενείς με σοβαρή παγκρεατίτιδα τις ημέρες 1-5. Σε κάθε ασθενή προσδιορίστηκε και η CRP η οποία φτάνει στο μέγιστο 3-4 ημέρες με τιμές υψηλές για την ομάδα της σοβαρής παγκρεατίτιδας. Η PMN ελαστάση έδειξε ότι είναι ένας ευαίσθητος και εκλεκτικός δείκτης για τον πρώιμο εντοπισμό της φλεγμονής, την ενεργοποίηση των κοκκιοκυττάρων και την πρόληψη των φλεγμονικών επιπλοκών.

Στην μελέτη αυτή η ελαστάση ήταν ο πιο χρήσιμος δείκτης της σοβαρότητας και τα αποτελέσματα μας συμπίπτουν χρονικά με αυτή άλλων ερευνητών που βρίσκουν υψηλότερες τιμές σε ασθενείς με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα παρά σε ασθενείς με ήπια παγκρεατίτιδα από την 1^η έως την 5^η ημέρα.



Σχήμα2. Πορεία PMN ελαστάσης την 1^η-5^η ημέρα σε ήπια και σοβαρή παγκρεατίτιδα.

Από Gut 1994;35:822-827



Σχήμα 3. Πορεία CRP σε ασθενείς με ήπια και σοβαρή παγκρεατίτιδα. Από SA Viedma, M Perez-Mateo, S Agullo, JE Dominquez, F Carballo. Gut 1994;35:822-827

6. Θεραπεία οξείας παγκρεατίτιδας

Η θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας (ΟΠ) αποτελεί πρόκληση σε μια νόσο που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η διεθνής εμπειρία έχει δείξει ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται όταν η ΟΠ αντιμετωπίζεται με την συνεργασία ειδικών ιατρών, όπως παθολόγων – γαστρεντερολόγων, χειρουργών, ακτινολόγων – απεικονιστών και με την υποστήριξη του βιοχημικού- μικροβιολογικού εργαστηρίου.

Οι ασθενείς με μετρίου/σοβαρού βαθμού ΟΠ πρέπει να αντιμετωπίζονται σε νοσηλευτικά Ιδρύματα τριτοβάθμιας φροντίδας που διαθέτουν ανάλογη υποδομή και εξειδικευμένο προσωπικό. Ασθενείς με βαρεία μορφή ΟΠ πρέπει να νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας.

Η διάκριση της ΟΠ σε οιδηματώδη και νεκρωτική μορφή έχει ιδιαίτερη σημασία για την χάραξη θεραπευτικής στρατηγικής. Η θνησιμότητα της οιδηματώδους ΟΠ είναι 1-2%, ενώ της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας ανέρχεται σε 20-30% ενώ σε περιπτώσεις που η κλινική πορεία επιπλέκεται με βακτηριακή λοίμωξη η θνησιμότητα υπερβαίνει τα 50%.

Κατά συνέπεια η πρόγνωση της ΟΠ επηρεάζεται σημαντικά από δύο παράγοντες α) την παγκρεατική νέκρωση και β) την βακτηριακή λοίμωξη – σήψη σε έδαφος παγκρεατικής νέκρωσης.

Η συμβολή των απεικονιστικών εξετάσεων, όπως η δυναμική αξονική τομογραφία με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση σκιαστικού και η κατευθυνόμενη αναρρόφηση παγκρεατικού υλικού από νεκρωτική περιοχή για χρώση κατά Gram και καλλιέργεια σε περίπτωση λοίμωξης, έχουν συμβάλει σημαντικά στην ακριβέστερη διαγνωστική αξιολόγηση και σταδιοποίηση της βαρύτητας της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας και στην τεκμηρίωση της βακτηριακής λοίμωξης.

Οι σημαντικότερες εξελίξεις στην θεραπεία της ΟΠ είναι οι οποίες οδηγούν σε μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας είναι:

1. Η πρόωγη αναγνώριση της νεκρωτικής ΟΠ και η αντιμετώπιση των ασθενών σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
2. Η έγκαιρη διάγνωση της βακτηριακής λοίμωξης με άμεση χορήγηση αντιβιοτικών ή χειρουργική αντιμετώπιση.
3. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των επιπλοκών, ιδιαίτερα στις νεκρωτικές παγκρεατίτιδες.

Η θεραπεία της ΟΠ περιλαμβάνει τα εξής:

1. Υποστηρικτική αγωγή
2. Αντιμετώπιση της φλεγμονής

3. Αντιμετώπιση των τοπικών και συστηματικών επιπλοκών
4. Χειρουργική αντιμετώπιση

1. Υποστηρικτική αγωγή

Η υποστηρικτική αντιμετώπιση αποτελεί την βάση της θεραπείας της ΟΠ. Η άμεση εφαρμογή των μέτρων ανάνηψης έχει σημαντική επίδραση στις επιπλοκές της κυκλοφοριακής, αναπνευστικής και νεφρικής ανεπάρκειας που σχετίζονται άμεσα με την θνησιμότητα.¹⁵⁰

Τα κριτήρια για την νοσηλεία των ασθενών με ΟΠ σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας είναι τα εξής:

1. Αναπνευστική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται με το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικου με pO_2 κάτω των 60 mmHg.
2. Νεφρική ανεπάρκεια με κρεατινίνη ορού άνω των 2 mg/dl.
3. Καταπληξία και κυκλοφοριακή ανεπάρκεια με συστολική αρτηριακή πίεση κάτω των 90 mmHg.
4. Βακτηραιμία με πυρετό (θερμοκρασία άνω των 38°C) και λευκοκυττάρωση (λευκά άνω των 16,000/mm³).

Η υποστηρικτική αγωγή περιλαμβάνει τα εξής μέτρα:

1. Πλήρης διακοπή της σίτισης από το στόμα.
2. Άμεση χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως και τοποθέτηση καθετήρα στην κεντρική φλέβα για τον έλεγχο του όγκου των χορηγούμενων υγρών με την μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Η απώλεια υγρών στην ΟΠ είναι ταχεία με αποτέλεσμα την εγκατάσταση υποογκαιμίας, καταπληξίας και νεφρικής ανεπάρκειας. Ο όγκος των χορηγούμενων υγρών που απαιτείται είναι υψηλός και υπολογίζεται ότι απαιτούνται 4-6 lit σε 24ώρη βάση, ανάλογα με την κλινική εκτίμηση. Η τοποθέτηση καθετήρα κύστεως είναι απαραίτητη για την μέτρηση του όγκου των ουρών.
3. Σε περίπτωση που δεν παρατηρείται κλινική αντιμετώπιση τοποθετείται καθετήρας Swan - Ganz για την μέτρηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης, του όγκου παλμού και των περιφερικών αντιστάσεων.
4. Διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και της οξεοβασικής ισορροπίας.

Ασθενείς με ΟΠ παρουσιάζουν υποκαλιαμία και υποχλωραιμική αλκάλωση ιδιαίτερα όταν η κλινική εικόνα συνοδεύεται με εμέτους. Είναι δυνατόν όμως να παρουσιάσουν και μεταβολική οξέωση και υπερκαλιαμία, όταν εγκατασταθεί νεφρική ανεπάρκεια λόγω ελάττωσης της σπειραματικής διήθησης και διαταραχή της νεφρικής αιμάτωσης από την υποογκαιμία. Η μέτρηση των αερίων αίματος και η

καταγραφή της ΑΠ, των σφύξεων, αναπνοών, του όγκου ούρων και της θερμοκρασίας πρέπει να γίνεται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Η ταχεία αναπλήρωση της απώλειας υγρών, η διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και η διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου είναι αποτελεσματικά θεραπευτικά μέτρα που συμβάλλουν σημαντικά στην μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με την καταπληξία και το σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.

5. Χορήγηση αναλγητικών σε τακτικά χρονικά διαστήματα, για την αντιμετώπιση του κοιλιακού άλγους που είναι ιδιαίτερα έντονο στην οξεία φάση της νόσου. Πρέπει να αποφεύγονται οπιούχα σκευάσματα που αυξάνουν τον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi.
6. Η τοποθέτηση ρινογαστρικού σωλήνα συμβάλλει στην ανακούφιση των ασθενών από την κοιλιακή διάταση, τον μετεωρισμό και τα συμπτώματα του παραλυτικού ειλεού που συνοδεύουν την ΟΠ, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις λιθιασικής παγκρεατίτιδας. Δεν έχει αποδειχθεί ότι ο ρινογαστρικός σωλήνας βαρύνει τον χρόνο νοσηλείας ή επιταχύνει την αποδρομή των συμπτωμάτων, αλλά συμβάλλει στην βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών, που σχετίζονται με την ελάττωση της κινητικότητας του εντέρου.¹⁵¹

2. Αντιμετώπιση των παραγόντων φλεγμονής

Η αντιμετώπιση των παραγόντων φλεγμονής περιλαμβάνει α) την χορήγηση αντιεκκριτικών φαρμάκων της γαστρικής και παγκρεατικής έκκρισης, β) την ελάττωση της φλεγμονής, γ) αντιβιοτικά και δ) την ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή και αφαίρεση λίθων (**πιν. 9**)

Πίνακας 9. Θεραπευτική αντιμετώπιση οξείας παγκρεατίτιδας

A) Ανασταλείς γαστρικής και παγκρεατικής έκκρισης.

- Ανταγωνιστές των υποδοχέων της H₂ ιστοσταμίνης (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine)
- Ανταγωνιστές της αντλίας πρωτονίων (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole)
- Γλουκαγόνο
- Καλσιτονίνη

Σωματοστατίνη-Οκτρεοτίδη

B) Ελάττωση της Φλεγμονής

- Αναστολείς πρωτεασών (αππροτινίνη, gabexate mesilate)
- Φρέσκο πλάσμα
- Περιτοναϊκή πλύση
- Αντιοξειδωτικό παράγωγα-δέσμευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου

Αναστολέας του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (lexipafant)

Γ) Αντιβιοτικά

- Ιμιπενέμη

Κινολόνες (ciprofloxacin, ofloxacin)

Δ) Ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή

α) Αντιεκκριτικά φάρμακα

Η χορήγηση αντιεκκριτικών φαρμάκων στην ΟΠ βασίζεται στην αρχή ότι η κατάσταση «ηρεμίας» του παγκρέατος είναι δυνατόν να έχει ευνοϊκή επίδραση στην κλινική πορεία της νόσου. Κατά συνέπεια είναι λογική η χορήγηση φαρμάκων με ανασταλτική δράση στην γαστρική ή παγκρεατική έκκριση, διότι με την ελάττωση της έκκρισης, το πάγκρεας τίθεται σε κατάσταση ηρεμίας και ελαττώνεται η έκκριση της εξωκρινούς μοίρας.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂ της ισταμίνης (cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, roxatidine) και οι ανταγωνιστές της αντλίας πρωτονίων (omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole).

Έχουν χρησιμοποιηθεί στην οξεία παγκρεατίτιδα, αλλά δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στην βελτίωση της κλινικής πορείας, την ελάττωση της συχνότητας των επιπλοκών και την μείωση της θνησιμότητας. Επίσης σε κλινικές δοκιμές δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα του γλουκαγόνου.¹⁵² Η καλσιτονίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις χωρίς επίσης να έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον και αντικείμενο πολλών κλινικών δοκιμών έχει προκαλέσει η θέση φαρμάκων της σωματοστατίνης και του συνθετικού παραγώγου οκτρεοτίδης στην θεραπεία της ΟΠ. Η ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στην παγκρεατική έκκριση είναι σημαντικού βαθμού. Ιδιαίτερη σημασία έχει ο χρόνος χορήγησης του φαρμάκου σε σχέση με την εισβολή της νόσου. Η οκτρεοτίδη πρέπει να χορηγείται σε περιπτώσεις μέσης/βαρείας μορφής ΟΠ εντός 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η χρήση της σωματοστατίνης και του συνθετικού παραγώγου οκτρεοτίδης που έχει διάρκεια ημισείας ζωής 90 min, σε αντίθεση με την σωματοστατίνη που είναι μόνο 2-3 min, βασίζεται στην φαρμακολογική δράση της αναστολής της παγκρεατικής έκκρισης,

της κυτταροπροστασίας και της διέγερσης του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, που έχουν ευεργετική επίδραση στην ΟΠ.¹⁵³

Η ανασταλτική δράση της σωματοστατίνης και της οκτρεοτίδης στην εξωκρινή παγκρεατική έκκριση σχετίζεται με την βασική αρχή της θεραπείας της ΟΠ να τεθεί το πάγκρεας σε ηρεμία. Σε υγιή άτομα έχει υπολογισθεί ότι η σωματοστατίνη προκαλεί αναστολή της παγκρεατικής έκκρισης κατά 70% και σε αυτή την φαρμακολογική δράση οφείλεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στα παγκρεατικά συρίγγια.

Η κυτταροπροστατευτική δράση της σωματοστατίνης στο, πάγκρεας δεν έχει αποδειχθεί και κατά συνέπεια η δράση αυτή δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία στην θεραπεία της ΟΠ με σωματοστατίνη.

Η διέγερση του δικτυοενδοθηλιακού συστήματα (ΔΕΣ), ιδιαίτερα όσον αφορά στην φαγοκυτταρική δράση έχει ευεργετική επίδραση στην πορεία της ΟΠ, ενώ αντίθετα η καταστολή του ΔΕΣ σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Μεμονωμένες κλινικές δοκιμές στην απέδειξαν ότι παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας των επιπλοκών, βελτίωση των βιοχημικών μεταβλητών και μείωσης της θνησιμότητας σε ασθενείς που χορηγήθηκε σωματοστατίνη συγκριτικά με τους μάρτυρες, αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.¹⁵³

Η μεταανάλυση των κλινικών δοκιμών από τον Carballo και συνεργάτες¹⁵⁴ έδειξε ότι η σωματοστατίνη συμβάλλει στην μείωση της θνησιμότητας με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες (πίν. 10).¹⁵⁴

Πίνακας 10. Μετα-ανάλυση των κλινικών δοκιμών της σωματοστατίνης στην οξεία παγκρεατίτιδα (Carballo F, Domingues E, et al. Is somatostatin useful in the treatment of acute Pancreatitis. A. Metanalysis Digestion,1991, 49:12-13)*

Συγγραφείς	Placebo	Θνησιμότητα	Σωματοστατίνη	Θνησιμότητα	P
1. Usebel et all	41	7	36	4	ΜΣ
2. Schondube et all	23	8	20	3	Σ
3. Zuniga et all	5	1	7	2	ΜΣ
4. Sanchez et all	20	4	27	1	ΜΣ
5. Choi et all	36	2	35	1	ΜΣ
6. D' Amico et all	82	7	82	2	ΜΣ

* Ελεγχόμενες Κλινικές δοκιμές με θνησιμότητα άνω του 5% στην ομάδα των μαρτύρων. Η μετα-ανάλυση των αθροιστικών αποτελεσμάτων έδειξε σημαντική ελάττωση της θνησιμότητας

στην ομάδα της σωματοστατίνης σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ κάθε μελέτη μεμονωμένη δεν έδειξε στατιστική σημαντική διαφορά.

Εξαρτάται από τον χρόνο έναρξης της χορήγησης της σωματοστατίνης ή οκτρεοτίδης σε σχέση με την εισβολή της νόσου. Η έναρξη θεραπείας πρέπει να είναι 24-48 ώρες από την εισβολή της νόσου για αποτελεσματικότερη θεραπεία και αφορά ασθενείς με ΟΠ μετρίου ή σοβαρού βαθμού, σύμφωνα με τα προγνωστικά κριτήρια των διαφόρων συστημάτων. Η δόση της οκτρεοτίδης που συνήθως χορηγείται είναι 600mg με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ανά 12ωρο. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από την κλινική πορεία της νόσου. Συνήθως χορηγείται για 4-6 ημέρες και το θεραπευτικό αποτέλεσμα αξιολογείται με κλινικά και βιοχημικά κριτήρια.

Σε άλλη κλινική δοκιμή ως προς την επίδραση της οκτρεοτίδης στην κλινική πορεία της ΟΠ με τρία θεραπευτικά σχήματα, ο Buchler και συνεργάτες έδειξαν ότι στις ομάδες των ασθενών που χορηγήθηκε οκτρεοτίδη σε δόσεις 3 x 200 mg και 3 x 5 mg, η συχνότητα των επιπλοκών ήταν μικρότερη συγκριτικά με τους μάρτυρες.¹⁵⁵

Το κριτικό σημείο της αξιολόγησης των αποτελεσμάτων της θεραπείας με σωματοστατίνη ή οκτρεοτίδη στην ΟΠ είναι ο χρόνος χορήγησης σχετικά με την εισβολή της νόσου.

β) Ελάττωση φλεγμονής

Τα φάρμακα που αναστέλλουν τις πρωτεάσες που είναι παράγοντες φλεγμονής, όπως η απροτινίνη¹⁵² ή η μεσιλική καβεξάτη¹⁵⁶ δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας. Στην περίπτωση της μεσιλικής καβεξάτης, με την φαρμακολογική δράση ως αναστολέα των πρωτεασών και της φωσφολιπάσης Α που ενέχονται στην φλεγμονώση αντίδραση της οξείας παγκρεατίτιδας και το μικρό μοριακό βάρος που επιτρέπει την είσοδο στα κυψελιδικά κύτταρα, υπήρχε η προσδοκία ότι θα ήταν αποτελεσματική θεραπεία, αλλά οι κλινικές δοκιμές δεν το επιβεβαίωσαν.¹⁵⁷

Η χορήγηση φρέσκου πλάσματος που αυξάνει τη συγκέντρωση της α2-μακροσφαιρίνης στον ορό δεσμεύει τις πρωτεάσες και ελαττώνεται ο βαθμός φλεγμονής. Τα συμπλέγματα α2-μακροσφαιρίνης-θρυψίνης απομακρύνονται από τα μονοκύτταρα του συστήματος μονοκυττάρων-μακροφάγων. Σε κλινικές δοκιμές, όμως, η χορήγηση φρέσκου πλάσματος δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στην ΟΠ.¹⁵⁸

Παράγωγα τα οποία διεγείρουν το σύστημα μονοκυττάρων - μακροφάγων έχουν χρησιμοποιηθεί στην πειραματική ΟΠ, αλλά η θεραπευτική δράση στην ΟΠ στον άνθρωπο χρειάζεται αξιολόγηση με κλινικές δοκιμές. Η απομάκρυνση των παραγόντων φλεγμονής με περιτοναϊκή πλύση δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στην ΟΠ. Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στην ελάττωση της

θνησιμότητας και νοσηρότητας στην ομάδα των ασθενών με ΟΠ που υποβλήθει σε περιτοναϊκή κάθαρση.^{159,160}

Σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει ο ρόλος των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην πρώιμη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης που προκαλεί ιστική βλάβη. Σε πειραματικές μελέτες η δέσμευση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, με αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως το σελήνιο, βιταμίνες Α, C και Ε, μεθιονίνη και ακετυλοκουστεΐνη, έχουν ευεργετική επίδραση στην πορεία της οξείας παγκρεατίτιδας.

Όσον αφορά στον θεραπευτικό ρόλο των αντιοξειδωτικών παραγώγων στην ΟΠ στον άνθρωπο, ορισμένες έδειξαν ελάττωση της θνησιμότητας, αλλά χρειάζονται προοπτικές ελεγχόμενες δοκιμές για την τεκμηρίωση της θεραπευτικής δράσης.¹⁶⁰ Πρόσφατα, ένα νέο παράγωγο, το Ixirafant, ανταγωνιστής του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, έχει χρησιμοποιηθεί στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.¹⁶¹ Πολυκεντρικές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές είναι σε εξέλιξη και αναμένεται η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στην καλύτερη κατανόηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα.

Η επίδραση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης οφείλεται στην παραγωγή και απελευθέρωση του παράγοντα νέκρωσης όγκου, των ιντερλευκινών και του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση είναι φαρμακολογικά ορθολογική, διότι βασίζεται στον ανταγωνισμό ενός παράγοντα φλεγμονής, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από ειδικό αναστολέα. Εάν η φαρμακολογική αυτή προσέγγιση αποδειχθεί αποτελεσματική, θα αποτελέσει εξέλιξη για την εφαρμογή και άλλων ανταγωνιστών των παραγόντων φλεγμονής στην ΟΠ, όπως αντισώματα στον παράγοντα νέκρωσης και μονοκλωνικά αντισώματα. Το κρίσιμο σημείο, όπως και στην αξιολόγηση της κάθε φαρμακευτικής θεραπείας στην ΟΠ, είναι η έγκαιρη χορήγηση του φαρμάκου εντός 24-48 ωρών από την έναρξη της νόσου.

3. Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά δεν συνιστώνται στην ανεπίπλοκη οξεία παγκρεατίτιδα. Ενδείκνυνται όταν υπάρχει λοίμωξη παγκρέατος ή προφυλακτικά σε άσηπτη νέκρωση. Η λοίμωξη του παγκρέατος είναι η πλέον σοβαρή επιπλοκή στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα και συμβάλλει σημαντικά στην αυξημένη θνησιμότητα. Η πρόληψη της λοίμωξης, η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση της θνησιμότητας.

Η προέλευση των μικροοργανισμών στην βακτηριακή λοίμωξη της οξείας παγκρεατίτιδας συνήθως προέρχεται από το παχύ έντερο.¹⁶²

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η παγκρεατική λοίμωξη οφείλεται σε ένα μικροοργανισμό, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις μεικτών λοιμώξεων. Ο συνηθέστερος μικροοργανισμός είναι η E. Coli. Άλλοι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί εντερικής προέλευσης είναι οι Enterobacter, Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Serratia, Aeromonas και Bacteroides. Από τους Gram θετικούς μικροοργανισμούς είναι ο Streptococcus και fecalis, Staphylococcus aureus, Clostridium και Staphylococcus epidermidis.¹⁶³

Η κλινική υποψία για λοίμωξη του παγκρέατος σε έδαφος οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας βασίζεται στις κλινικές εκδηλώσεις όπως λευκοκυττάρωση, πυρετός, σηπτική κατάσταση. Η επιπλοκή της βακτηριακής λοίμωξης είναι ιδιαίτερα υψηλή (30-50%) στις περιπτώσεις παγκρεατικής νέκρωσης και πολλαπλών συλλογών στο πάγκρεας και εξωπαγκρεατικούς ιστούς.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με κατευθυνόμενη αναρρόφηση παγκρεατικού υλικού με αξονική τομογραφία, χρώση κατά Gram και καλλιέργεια.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶

Τα αντιβιοτικά τα οποία έχουν υψηλή συγκέντρωση στον παγκρεατικό ιστό και καλύπτουν το βακτηριακό φάσμα της λοίμωξης είναι η ιμπενέμη και οι κινολόνες ciprofloxacin και ofloxacin. Πρόσφατες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η ιμπενέμη έχει προφυλακτική δράση στην βακτηριακή λοίμωξη σε ασθενείς με οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα.¹⁶⁷ Η προφύλαξη της βακτηριακής λοίμωξης με την ιμπενέμη και τις κινολόνες είναι σημαντικός παράγοντας στην αντιμετώπιση της οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με αποτέλεσμα την ελάττωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Εκτός από την χορήγηση αντιβιοτικών άλλα προφυλακτικά μέτρα για την πρόληψη των λοιμώξεων περιλαμβάνουν 1) περιτοναϊκή κάθαρση για την απομάκρυνση τοξικών ουσιών, 2) θεραπεία εξωπαγκρεατικών λοιμώξεων και 3) αποστείρωση του εντέρου.

4. Ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή στην λιθιακή παγκρεατίτιδα

Έχει παρατηρηθεί ότι 6-8% των ασθενών με χολολιθίαση και 20% με μικρολιθίαση εμφανίζει οξεία παγκρεατίτιδα. Η ενδοσκοπική διάγνωση και θεραπεία της λιθιασικής παγκρεατίτιδας έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον, ιδιαίτερα στην αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών υψηλού χειρουργικού κινδύνου.

Προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία με σφιγκτηροτομή και αφαίρεση λίθων από τον χοληδόχο πόρο στην πρώιμη φάση της οξείας παγκρεατίτιδας έχει σημαντικά πλεονεκτήματα, συγκριτικά με την επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση με αποτέλεσμα την ελάττωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας.^{168,169} Ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία λιθιασική παγκρεατίτιδα και ενσφήνωση λίθου στον χοληδόχο πόρο που εμφανίζουν ίκτερο, χολαγγειίτιδα και δεν παρουσιάζουν βελτίωση 72-96 ώρες από την έναρξη της νόσου. Η σφιγκτηροτομή και αφαίρεση των λίθων ελαττώνει τον ίκτερο, την χολαγγειίτιδα και την σήψη, ελαττώνει την συχνότητα των συστηματικών επιπλοκών και κατά συνέπεια την θνησιμότητα και νοσηρότητα.

7. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οι απόψεις για την κατάλληλη χειρουργική αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας ποικίλουν, ιδιαίτερα κατά την τελευταία δεκαετία, από την πρώιμη παρέμβαση μέχρι την καθυστερημένη που ακολουθεί συγκεκριμένα κριτήρια.

Με δεδομένη την φτωχή σχετικά κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου, η σαφής λογική της χειρουργικής παρέμβασης δεν είναι εύκολο να ορισθεί. Επιπλέον, δεν μπορούν να εξαχθούν από την βιβλιογραφία ασφαλείς κατευθύνσεις που να μπορούν να καθοδηγήσουν τον κλινικό στην επιλογή τόσο της απόφασης όσο και του κατάλληλου χρόνου για την χειρουργική παρέμβαση, αφού δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες απαραίτητες για τον σκοπό αυτό.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις τα τελευταία χρόνια που έχουν οδηγήσει στις παρακάτω διαπιστώσεις:

1. Δεν υπάρχει ένδειξη για χειρουργική επέμβαση σε αρρώστους με οξεία άσηπτη νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Οι άρρωστοι αυτοί αντιμετωπίζονται αποτελεσματικότερα με την παραμονή τους σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, με συντηρητική υποστήριξη των λειτουργιών των διαφόρων οργάνων.¹⁷¹
2. Η καθυστέρηση της χειρουργικής παρέμβασης μέχρι την τρίτη εβδομάδα δημιουργεί καλύτερες συνθήκες αφαίρεσης των νεκρωμάτων αφού ελαττώνεται ο κίνδυνος αιμορραγιών.
3. Ο μόνος λόγος πρώιμης παρέμβασης παραμένει η ασαφής διάγνωση, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος αξονικός τομογράφος.

Πρόσφατες μελέτες, αν και όχι τυχαιοποιημένες, παρέχουν ενδείξεις πως η ασφαλής ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η σε επιμόλυνση των νεκρώσεων οφειλόμενη σήψη και η επακόλουθη ανεπάρκεια οργάνων.¹⁷²

Η διάγνωση της επιμόλυνσης δεν μπορεί να στηριχθεί σε βιοχημικές ή άλλες εξετάσεις παρά μόνο, όπως αναφέρθηκε ήδη, σε δια βελόνης λήψη υλικού για άμεση χρώση και καλλιέργεια. Η δυναμική αξονική τομογραφία πέραν της δυνατότητας για λήψη υλικού για τον έλεγχο της επιμόλυνσης αποτελεί και την αποτελεσματικότερη μέθοδο για την διάγνωση οπισθοκολικών και διαμεσεντερικών επεκτάσεων των νεκρώσεων, προσφέροντας έτσι ένα χάρτη-οδηγό για τον λεπτομερή χειρουργικό καθαρισμό των νεκρώσεων.

Ο σκοπός της χειρουργικής αντιμετώπισης είναι η απομάκρυνση των νεκρωμένων περι- και ενδοπαγκρεατικών ιστών, πλύση και απομάκρυνση των παγκρεατογενών

εξιδρωμάτων από τον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο και από όλη την περιτοναϊκή κοιλότητα, με στόχο την πρόληψη της έκλυσης τοξικών ουσιών.^{173,174}

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν υποκατηγορίες αρρώστων με άσηπτη νέκρωση που μπορεί να ωφεληθούν από την χειρουργική επέμβαση.¹⁷⁰ Οι υποκατηγορίες αυτές είναι:

1. Άρρωστοι με σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS) που επιδεινώνονται παρά την μέγιστη υποστήριξη (PEEP>15 με επιδεινούμενη οξυγόνωση PCWP > 20 με υπόταση και ολιγουρία).
2. Άρρωστοι που συνεχίζουν να παρουσιάζουν εικόνα "σήψης" 10 ή περισσότερες μέρες από την είσοδο της νόσου.
3. Υποτροπή του πόνου και υπεραμυλασαιμία μετά από προσπάθεια σίτησης 3-4 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου.

Πρέπει να σημειωθεί η δυσκολία και η απαραίτητη κλινική εμπειρία στον ορισμό της έννοιας "επιδείνωση" ιδιαίτερα στις περιπτώσεις 1 και 2.

Στον πίνακα 11 συνοψίζονται οι οδηγίες οι σχετιζόμενες με την χειρουργική παρέμβαση όπως αυτές διατυπώθηκαν στο πλαίσιο συμφωνίας (Consensus Conference) που έγινε το 1997 στη Σαντορίνη.¹⁷⁰

Πίνακας 11: Η χειρουργική θεραπεία στην οξεία παγκρεατίτιδα. The Santorini consensus conference (*Dervenis C et al. International Journal of Pancreatology- 1999*)

- Σε μερικές περιπτώσεις πρώιμης χειρουργικής παρέμβασης μπορεί να είναι απαραίτητη όταν υπάρχει αβεβαιότητα για την διάγνωση.
- Πρώιμη λαπαροτομία και αποκάλυψη του παγκρέατος μπορεί να είναι χρήσιμη σε αρρώστους με ταχεία ανάπτυξη ανεπάρκειας οργάνων που δεν ανταποκρίνονται στην μέγιστη εντατική.
- Η ανάπτυξη παρεγχυματικής ή/και εξωπαγκρεατικής νέκρωσης είναι κρίσιμος παράγων για την πρόγνωση και την ανάγκη χειρουργικής επέμβασης στην οξεία παγκρεατίτιδα.
- Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν μια πολιτική χειρουργικής παρέμβασης στη στείρα παγκρεατική.
- Είναι πιθανόν ότι υποκατηγορίες αρρώστων με στείρα νέκρωση μπορεί να ωφεληθούν από την εκτομή των νεκρωμάτων αλλά περισσότερες μελέτες απαιτούνται για τον καθορισμό των υποκατηγοριών αυτών.

- Η FNA είναι το μόνο αξιόπιστο test για την διάγνωση της επιμολυνθείσας νέκρωσης. Η αύξηση της πιθανότητας επιμόλυνσης από την ίδια την FNA δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Η αποκάλυψη όλων των οπισθοπεριτοναϊκών συλλογών και η λεπτομερής αφαίρεση των νεκρώσεων είναι αναγκαίες στην χειρουργική αντιμετώπιση της επιμολυνθείσας οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας.
- Δεν υπάρχουν ειδικά κριτήρια για τον καθορισμό της ιδανικής χειρουργικής τεχνικής. Η επιλογή της εξαρτάται από την εμπειρία του κάθε χειρουργού.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η οξεία παγκρεατίτιδα (AP) είναι μια παθολογική κατάσταση με κλινικές εμφανίσεις που ποικίλουν από ήπιες μορφές, στις οποίες εμφανίζεται η ασθένεια έπειτα από ένα μεμονωμένο επεισόδιο παροδικών κοιλιακών συμπτωμάτων, σε πιο σοβαρές, που μερικές φορές απειλούν την ίδια την ζωή, επεισόδια κατά τα οποία σοβαρά συμπτώματα και επιπλοκές προκύπτουν πρόωρα ή ακόμη και μετέπειτα κατά την πορεία της ασθένειας. Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας διπλασιάζεται στις βαριές περιπτώσεις AP.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η AP είναι μια νόσος που περιορίζεται από μόνη της και εμφανίζεται αιφνίδια χωρίς κανένα επακόλουθο. Σε άλλες περιπτώσεις, η αρχική φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να είναι πιο σοβαρή και ίσως οδηγήσει στην ανάπτυξη τοπικών νεκρώσεων. Αυτό προκύπτει αφού τα μονοκύτταρα και πολυμορφοπύρινα κύτταρα έχουν εισέλθει στο πάγκρεας, μια κατάσταση που παρατηρείτε μέσα σε λίγες ώρες μετά την αρχική αντίδραση των ενζύμων.

Η πρώιμη ουδετερόφιλη υπερδραστηριότητα είναι σημαντική για την παθογένεση της βαριάς AP μέσω της απελευθέρωσης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και πρωτεάσεων όπως οι ελαστάσιες, οι οποίες είναι ικανές να προκαλέσουν σημαντική βλάβη του ενδοθηλίου. Οι ελαστάσιες είναι μοναδικές ανάμεσα στις πρωτεάσιες καθώς μπορούν να υδρολύσουν την ελαστίνη 1 και 2. Η φυσιολογία της PMN-e είναι η περαιτέρω αποδόμηση υλικών που έχουν φαγοκυτωθεί. Σε περιπτώσεις σοβαρών τραυματισμών ή λοιμώξεων, η PMN-e ελευθερώνεται σε πολύ πρώιμο στάδιο εξαιτίας της υπερβολικής διέγερσης των κοκκιοκυττάρων.

Έχει αποδειχθεί πως η PMN-e αγγίζει τη μέγιστη συγκέντρωση αίματος πριν τις 2 ώρες μετά την έναρξη της φλεγμονώδους επεξεργασίας. Επιπλέον, η συγκέντρωση αίματος PMN-e φαίνεται πως αντιπροσωπεύει ένα άμεσο μέτρο της δραστηριότητας των κοκκιοκυττάρων καθώς και του βαθμού σοβαρότητας της φλεγμονής. Έχει παρατηρηθεί πως η υπερβολική ενεργοποίηση PMN μαζί με την εξασθενημένη φαγοκύτωση σχετίζονται άμεσα με την εκδήλωση επιπλοκών στην σοβαρής μορφής AP.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης με χρόνο ημιζωής 18 ώρες, που συνθέτεται στο συκώτι κατά την διάρκεια πολλών φλεγμονωδών καταστάσεων. Μέσα σε 48 ώρες μετά την λήψη, τα επίπεδα CRP μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση σοβαρότητας ενός επεισοδίου AP. Παρόλο που η

ακρίβεια της CRP είναι συχνά σε συμφωνία με τα συστήματα κλινικών σκορ, η CRP δεν μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τη σοβαρότητα της ΑΠ πριν περάσουν 48 ώρες.

Για την ΑΠ έχουν δημιουργηθεί διάφορα τυποποιημένα συστήματα βαθμολόγησης για να αξιολογούν τη σοβαρότητα της ασθένειας, να ελέγχουν τη θεραπεία και πιθανόν να προλαμβάνουν τις επιπλοκές που απειλούν τη ζωή. Για παράδειγμα το σκορ APACHE II μπορεί να χρησιμοποιηθεί τη μέρα εισαγωγής στο Νοσοκομείο για να βοηθήσει στην αναγνώριση ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα. Μετά από 48 ώρες η μέτρηση APACHE II και/ή η μέτρηση του Ranson μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το σκοπό αυτό.

Η παρούσα μελέτη έγινε για να ερευνήσει το ρόλο της PMN-e και της CRP στην πρώιμη αξιολόγηση της σοβαρότητας ΑΠ και τις πιθανές επιπλοκές της. Επιπλέον σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμφωνίας και των δύο αυτών δεικτών με τα συστήματα μέτρησης APACHE II και Ranson.

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς και μελέτη πρωτοκόλλου

Η μελέτη ήταν προοπτική. Κατά τη διάρκεια μιας εξάμηνης περιόδου συλλέξαμε ασθενείς με τη διάγνωση AP, οι οποίοι είχαν εισαχθεί στην Α' Παθολογική Κλινική (Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα) του Πανεπιστημιακού μας Νοσοκομείου. Η Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ενέκρινε το πρωτόκολλο μελέτης μας. (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ)

Η διάγνωση της AP βασίστηκε στα 3 ακόλουθα κριτήρια:

1) Την εκδήλωση οξύ πόνου και ευαισθησίας στην άνω κοιλιακή χώρα, 2) την αυξημένη συγκέντρωση παγκρεατικής αμυλάσης στο αίμα, στα ούρα ή στο ασκητικό υγρό και 3) σε διαταραχές ρχιτεκτονικής δομής του παγκρέατος όπως φάνηκαν στον υπέρηχο ή στην αξονική τομογραφία. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να εισαχθούν στο Νοσοκομείο μέσα σε 24 ώρες από την εκδήλωση των συμπτωμάτων τους. Οι περιπτώσεις ασθενών που συγκέντρωναν τουλάχιστον 2 από τα 3 κριτήρια συμπεριλήφθηκαν στη λίστα της AP, όμως οι ασθενείς με οξεία επιδείνωση χρόνιας παγκρεατίτιδας, μετά-ERCP παγκρεατίτιδα, AP κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας για κακοήθειες, άλλες ασθένειες του παγκρέατος συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πάγκρεας, με στοιχεία νεφρικής ανεπάρκειας ή σοβαρή φλεγμονή του ήπατος και με οξεία κοιλιακά συμπτώματα που απαιτούσαν λαπαροτομή δεν συμπεριλήφθηκαν στον τελικό κατάλογο για στατιστική ανάλυση.

Κλινική αξιολόγηση της σοβαρότητας της AP

Αξιολογήσαμε τη σοβαρότητα της AP χρησιμοποιώντας μεθόδους ρουτίνας κλινικές και εργαστηριακές. Εφαρμόστηκαν επίσης και τα συστήματα βαθμολόγησης Apache-II και Panson. Επιπλέον η σοβαρότητα της AP αξιολογήθηκε με τις μετρήσεις της PMN-e και της CRP κατά την 1^η, 3^η και 5^η μέρα εισαγωγής στο Νοσοκομείο σύμφωνα με ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο. Πιο συγκεκριμένα, όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο Νοσοκομείο υποβλήθησαν σε αναλυτική συνέντευξη που περιλάμβανε ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, προηγούμενη ιατρική περίθαλψη όπως επίσης και συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωση αλκοόλ. Σε καθημερινή βάση διεξάγονταν κλινική εξέταση και πραγματοποιούνταν και ακτινογραφίες θώρακος κατά την είσοδο και περιστασιακά. Τα ζωτικά σημεία παρακολουθούνταν 4 φορές την ημέρα. Υπέρηχος στην κοιλιακή χώρα και/ή αξονική τομογραφία (CT) διεξάγονταν μέσα στις πρώτες 48 ώρες από την εισαγωγή ώστε να σχηματιστεί σαφής εικόνα των

παγκρεατικών και περιπαγκρεατικών ιστών. Θωρακο-κοιλιακή αξονική τομογραφία γίνονταν μόνον κατόπιν απαίτησης κατά τη διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο. Επίσης καταγράψαμε τις μέρες παραμονής και επιπλοκές τόσο στο πάγκρεας όσο και στις συστηματικές επιπλοκές.

Πέραν της κλινικής εξέτασης, των κλινικών και των εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας, η σοβαρότητα της AP αξιολογήθηκε με τα συστήματα Apache II και Ranson. Κατά την εισαγωγή και μετά τις 48 ώρες εφαρμόστηκαν τα κριτήρια σοβαρότητας του Ranson. Το σκορ Apache II υπολογιζόνταν καθημερινά από την μέρα εισαγωγής ως την 5^η μέρα και στη συνέχεια κάθε 2 μέρες. Σύμφωνα με τα Apache II και Ranson βαθμολογικές κλίμακες όλοι οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε ομάδες ήπιας ή σοβαρής μορφής AP. κατά την εισαγωγή των ασθενών στο Νοσοκομείο. Ο χαρακτηρισμός της ήπιας AP χρησιμοποιούνταν όταν ο ασθενής εκπλήρωνε λιγότερα από 8 στη βαθμολογική κλίμακα Apache II. Στις περιπτώσεις με περισσότερα από 3 κριτήρια Ranson ή με μεγαλύτερο σύνολο από 8 στο σύστημα Apache II οι ασθενείς εντάσσονταν στην ομάδα σοβαρής μορφής AP.

Μαζί με τις εξετάσεις ρουτίνας στο αίμα, στα ούρα και τα αέρια αρτηριακού αίματος, καθορίστηκαν οι PMN-e και CRP κατά την 1^η, 3^η και 5^η μέρα μετά την εισαγωγή όπως περιγράφονται παρακάτω.

Μετρήσεις της PMN ελαστάσης και της CRP

Λήψη αίματος έγινε αμέσως μετά την εισαγωγή, ημέρα 1^η και στη συνέχεια την 3^η και 5^η μέρα παραμονής. Το πλάσμα φυγοκεντρήθηκε μέσα σε 2 ώρες (10 min στα 3000 rpm, περίπου 1500g) και απελευθερώθηκε από τα λευκοκύτταρα του πλάσματος. Όλα τα δείγματα αποθηκεύτηκαν στους -70° C μέχρι να ελεγχθούν.

Η PMN-e καθορίστηκε χρησιμοποιώντας το τεστ ανοσοπροσδιορισμού με σωλήνα επικάλυψης (εταιρεία Merck) με κατώτερο όριο αποκοπής 37nl/ml. Σε αυτήν την εργαστηριακή μέθοδο, τα σωματίδια από latex επικαλύπτονται με συγκεκριμένα αντισώματα κατά της ανθρώπινης PMN ελαστάσης. Η αλλαγή στην οπτική πυκνότητα μετρήθηκε φωτομετρικά στα 700nm. Οι διαφορές που εξαρτώνται από το φύλο και την ηλικία είναι ασήμαντες σ' αυτή τη μέθοδο σύμφωνα με τον κατασκευαστή. Μετρήσαμε επίσης την PMN-e σε 20 υγιείς εθελοντές.

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μετρήθηκε χρησιμοποιώντας μια latex/ CRP μέθοδο ανοσοφθορισμού (immuno detection Kit). Η φυσιολογική συγκέντρωση ορίστηκε κάτω από <4mg/dl.

Στατιστική ανάλυση

Η Στατιστική ανάλυση διεξήχθη με τη χρήση του πακέτου Statistica. Όλες οι τιμές άνω των τιμών αναφοράς θεωρήθηκαν θετικές. Εξετάστηκαν οι συσχετίσεις της PMN-e και της CRP με άλλες κλινικές και εργαστηριακές τιμές όπως επίσης και τα συστήματα βαρύτητας της AP (Ranson και Apache II). Η συσχέτιση ανάμεσα σε δύο παράγοντες καθορίστηκε από το βαθμό γραμμικής παλινδρόμησης για τον καθορισμό συντελεστών συσχέτισης. Τα δεδομένα συγκρίθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας το Student t-test. Τιμές p μικρότερες από 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενούς

Συνολικά 41 ασθενείς (29 γυναίκες και 12 άντρες) ηλικίας 60.6 ± 18.5 (εύρους 20-88 χρόνων) συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση των δεδομένων. Η αιτιολογία της παγκρεατίτιδας ήταν χολολιθίαση σε 27 ασθενείς (66%), χρήση του αλκοόλ σε 9 (17,8%), υπερλιπιδαιμία σε 2 (4,9%), φάρμακα σε 2 (4,9%) και η υπερασβεστιαίμια σε έναν ασθενή (2,4%). Τα κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 12. Κανείς ασθενής και για κανένα λόγο δεν αποκλείστηκε από το πρωτόκολλο έρευνας.

Πίνακας 12: Κλινικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

Αίτιο	Αριθμός	%
Χολολιθίαση	27	66
Αλκοόλ	9	17,8
Υπερλιπιδαιμία	2	4.9
Φάρμακα	2	4.9
Υπερασβεστιαίμια	1	2,4

Οι ομάδες βαρύτητας οξείας παγκρεατίτιδας και οι επακόλουθες επιπλοκές

Σε 18 ασθενείς (46,3%) διαγνώσθηκε ήπια AP. Αυτοί οι ασθενείς εισήχθησαν στο Νοσοκομείο για 7 ± 3 μέρες (4-11 μέρες) και κατά την διάρκεια παραμονής τους δεν παρουσίασαν καμία σοβαρή επιπλοκή.

Σε συνολικά 23 ασθενείς (53,7%) διαγνώσθηκε σοβαρής μορφής AP. Οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν στο Νοσοκομείο για 20.6 ± 5.7 μέρες (12-37 μέρες) και στην πλειοψηφία τους είχαν μία ή περισσότερες επιπλοκές έλαβαν χώρα συμπεριλαμβανομένης της τμηματικής παγκρεατικής νέκρωσης σε 3 από αυτούς (13%).

Πιο λεπτομερειακά, σε 23 ασθενείς που διαγνώσθηκε σοβαρής μορφής AP, οι κοιλιακές επιπλοκές ήταν ψευδοκύστες 5/23 (29%), ενδοπεριτοναϊκή συλλογή υγρών 8/23 (35%) και ειλεός 3/23 (13%) (πίνακας 13). Από τους 5 ασθενείς στους οποίους διαγνώσθηκαν ψευδοκύστες, στους 3 διαγνώσθηκε αλκοολική παγκρεατίτιδα, σε 1 λιθίαση του χοληδόχου πόρου και σε 1 υπερλιπιδαιμία.

Συνολικά, περίπου το 70% όλων των ασθενών σοβαρής μορφής οξείας παγκρεατίτιδας είχαν μία ή περισσότερες επιπλοκές στην κοιλιακή χώρα.

Επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα παρατηρήθηκαν σε 7 από τους 23 ασθενείς σοβαρής μορφής AP και αυτές ήταν αιμοδυναμική αστάθεια σε 5 ασθενείς (22%), αρρυθμία σε έναν ασθενή και περικαρδιακή συλλογή σε έναν άλλο.

Επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος παρατηρήθηκαν σε 22 από τους 23 (95,6%) ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα. Υποξαιμία παρατηρήθηκε σε 10 ασθενείς (43,5%), υδροθώρακας σε 10 (43,5%) και ατελεκτασία σε 2 ασθενείς (8,7%). Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη παρατηρήθηκε σε 2 από τους 23 ασθενείς (8,7%). Υπεργλυκαιμία παρατηρήθηκε σε 5/23 ασθενείς (22%), υποασβεστιαμία σε 2/23 ασθενείς (8,7%) και μεταβολική οξείωση (ελάττωση pH) σε 2/23 ασθενείς (8,7%). Συνολικά στο 39% των ασθενών διαγνώσθηκαν μεταβολικές διαταραχές.

Κατά την παραμονή στο Νοσοκομείο, 3 ασθενείς της ομάδας βαριάς μορφής AP υπέστησαν ενδοσκοπική σφικτηρεκτομή εξαιτίας ενσφήνωσης στο χοληδόχο. Δεν χειρουργήθηκε κανείς και κανείς δεν είχε θανατηφόρα έκβαση κατά τη διάρκεια του εξαμήνου παρακολούθησης.

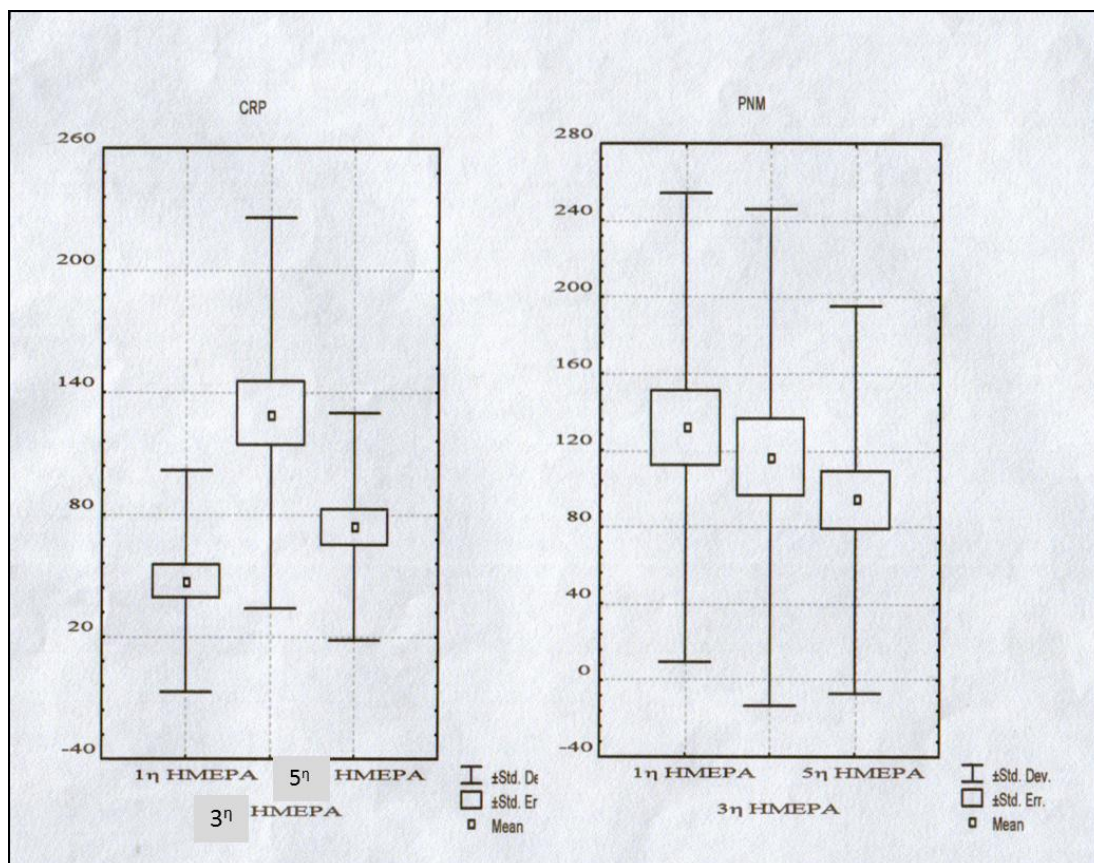
Πίνακας 13: Είδη επιπλοκών σε ασθενείς με οξεία βαριά παγκρεατίτιδα (n=23). Κάποιοι ασθενείς είχαν πάνω από μια επιπλοκή.

Επιπλοκές στη σοβαρή παγκρεατίτιδα	Αριθμός ασθενών	%
<i>Επιπλοκές από τα ενδοκοιλιακά όργανα</i>		
Ψευδοκύστες	5	29
Ενδοπεριτοναϊκή συλλογή	8	35
Λειτουργική απόφραξη παχέος εντέρου	3	13
<i>Καρδιαγγειακές επιπλοκές</i>		
Αιμοδυναμική αστάθεια	5	22
Αρρυθμία	1	4.3
Περικαρδιακή συλλογή	1	4.3
<i>Επιπλοκές από το αναπνευστικό</i>		
Υποξαιμία	10	43.5
Πλευριτική Συλλογή	2	8.6
Ατελεκτασία	10	43.5
<i>Αιματολογικές επιπλοκές</i>		
Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη	2	8.6
<i>Ηλεκτρολυτικές / μεταβολικές επιπλοκές</i>		
Μεταβολική οξείωση	5	22
Υπεργλυκαιμία	2	8.6
Υπασβεστιαμία	2	8.6

Κινητική της PMN-E και της CRP σε σχέση με την σοβαρότητα της οξείας παγκρεατίτιδας.

Οι συγκεντρώσεις και οι αλλαγές στα χρονικά χαρακτηριστικά της κινητικής του πλάσματος της PMN-e και της CRP κατά την παραμονή στο Νοσοκομείο φαίνονται στα σχεδιαγράμματα 1 και 2 αντίστοιχα του σχήματος 4.

Σχήμα 4



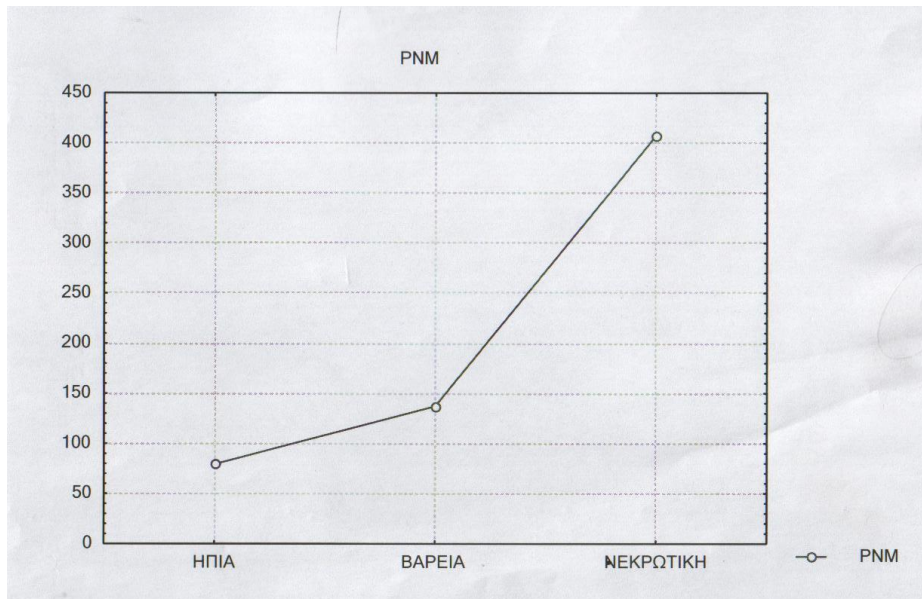
Σε όλους συνολικά τους ασθενείς η PMN-e (μέσος όρος \pm SD) ήταν 128.32 ± 43.90 , 112.30 ± 30.90 και 57.07 ± 35.60 nl/ml κατά την 1^η, 3^η και 5^η μέρα στο Νοσοκομείο αντίστοιχα. Στην ομάδα ελέγχου όλες οι τιμές της PMN-e ήταν ουσιαστικά χαμηλότερες από 37 nl/ml (24.2 ± 6.6).

Πιο αναλυτικά στην ήπιας μορφής AP η PMN-e των ασθενών (mean \pm SD) κατά την 1^η, 3^η και 5^η μέρα ήταν 81.6 ± 56.6 nl/ml, 54.5 ± 32.3 nl/ml και 46.9 ± 24.8 nl/ml αντίστοιχα τα ανάλογα επίπεδα της CRP ήταν 33.6 ± 26.15 mg/dl, 87.7 ± 69.1 mg/dl και 41.7 ± 37.9 mg/dl αντίστοιχα.

Στους 3 ασθενείς που διαγνώστηκε τμηματική παγκρεατική νέκρωση η PMN-e την 1^η, 3^η και 5^η μέρα από την εισαγωγή ήταν 407.8 ± 311.5 nl/ml, 164.7 ± 194.2 nl/ml και 130.8 ± 283.2 nl/ml αντίστοιχα. (σχήμα 5)

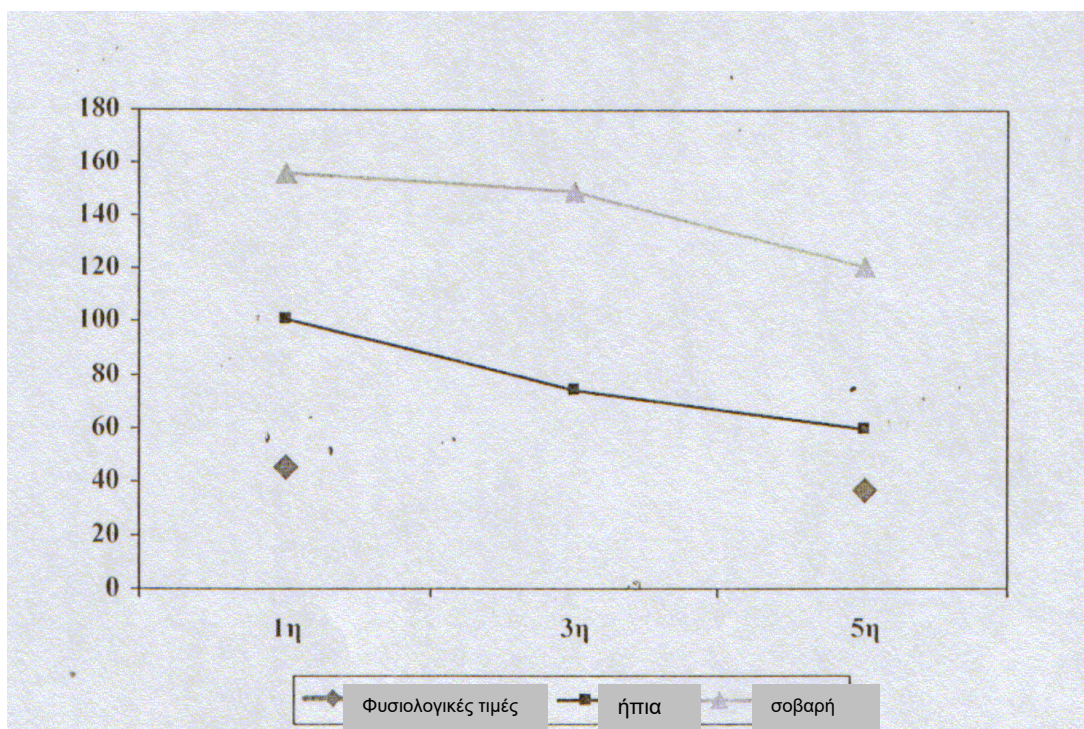
Σχήμα 5

Επίπεδα PNM στην νεκρωτική παγρεατίτιδα.



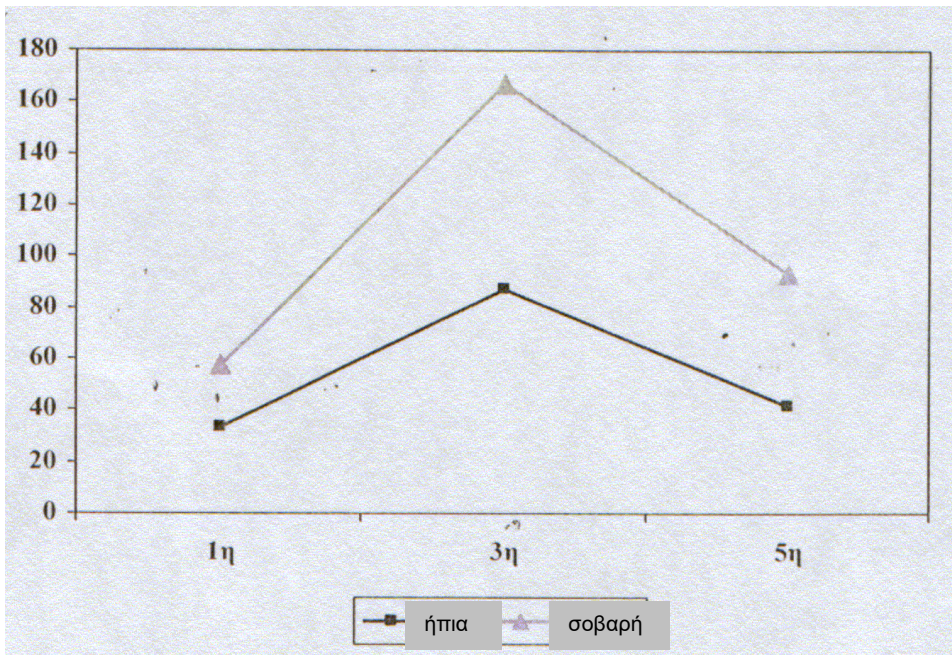
Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της PMN-e ήταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό υψηλότερα στην ομάδα σοβαρής μορφής AP από την ομάδα ήπιας μορφής σε όλες τις μετρήσεις (1^η, 3^η και 5^η μέρα στο Νοσοκομείο) [$p=0.004$] (σχήμα 6).

Σχήμα 6



Η CRP ήταν σημαντικά υψηλότερη στην σοβαρής μορφής AP σε σύγκριση με την ήπιας μορφής AP μόνο κατά την 3^η και 8^η ημέρα [$p=0.003$]. (σχήμα 7)

Σχήμα 7



Συγκέντρωση CRP σε ήπια και σοβαρή AP την 1^η, 3^η και 5^η ημέρα. Φαίνεται η αύξηση της CRP κατά την 3^η ημέρα με τάση υποχώρησης κατά την 5^η ημέρα στην σοβαρής μορφής AP.

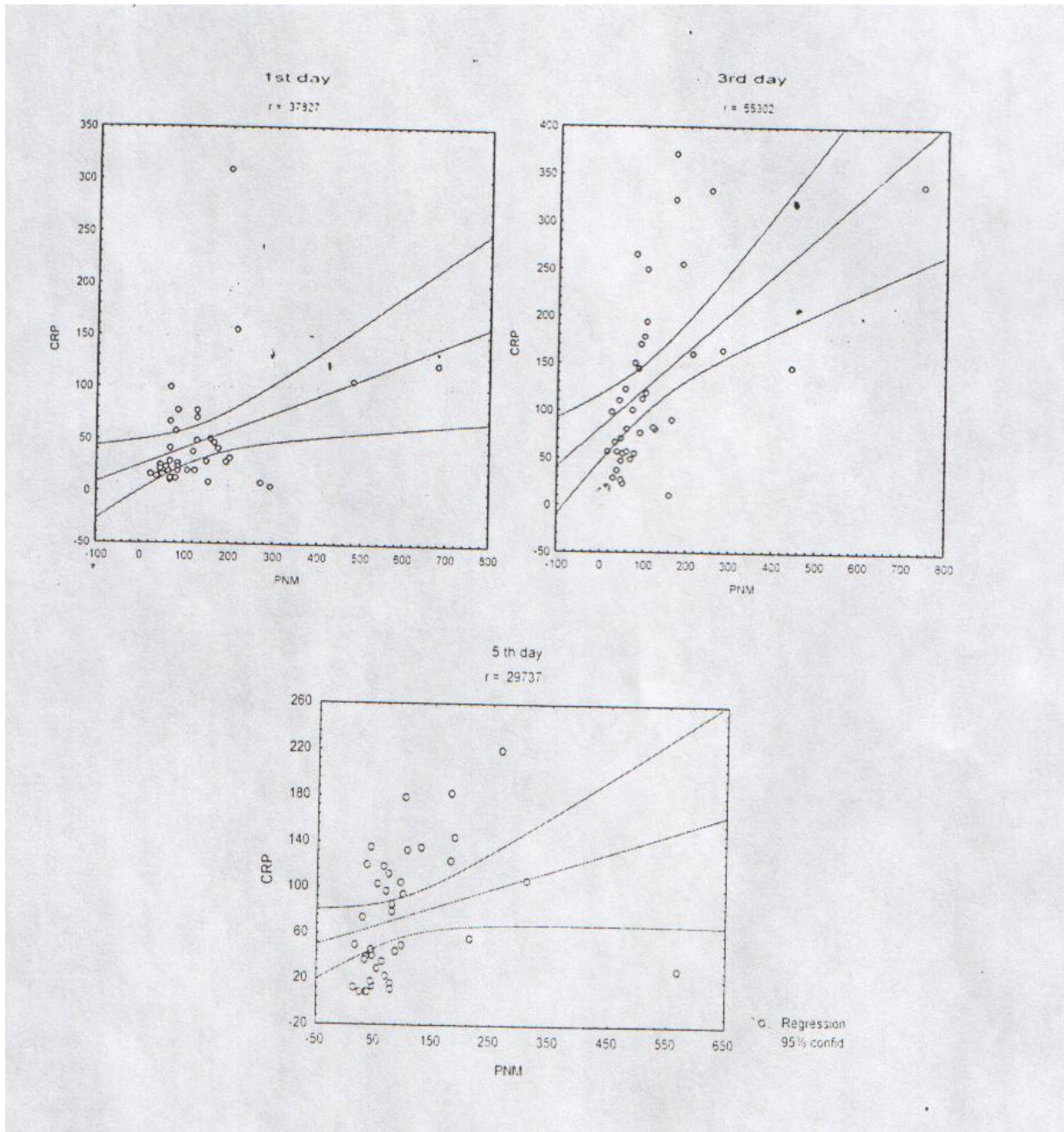
Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της PMN-e στις περιπτώσεις ήπιας μορφής AP παρατηρήθηκε την 1^η μέρα και μειώθηκε στη συνέχεια. Την 5^η μέρα οι μέσες συγκεντρώσεις της PMN-e μειώθηκαν σε λιγότερο από 100 UI/l σε όλες τις περιπτώσεις ήπιας AP. Σε αντίθεση στη βαριά AP η PMN-e παρόλο που αυξήθηκε την 1^η μέρα δεν μειώθηκε ποτέ κάτω από το κατώτερο όριο των 100UI/ml την 5^η μέρα σε κανέναν ασθενή.

Οι συγκεντρώσεις ορού αίματος της CRP στις ήπιες αλλά και στις βαριές περιπτώσεις αυξήθηκαν την 3^η μέρα και στη συνέχεια μειώθηκαν. Επίσης ενώ η PMN-e αυξήθηκε την 1^η μέρα σε όλες τις περιπτώσεις, οι τιμές κορυφής της CRP παρατηρήθηκαν την 3^η μέρα. Στην ήπια AP η CRP την 5^η μέρα ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την CRP την 3^η μέρα [$p=0.03$].

Σε όλους τους ασθενείς, η PMN-e συσχετίστηκε σημαντικά με την CRP σε όλες τις μετρήσεις. (σχήμα 8)

Σχήμα 8

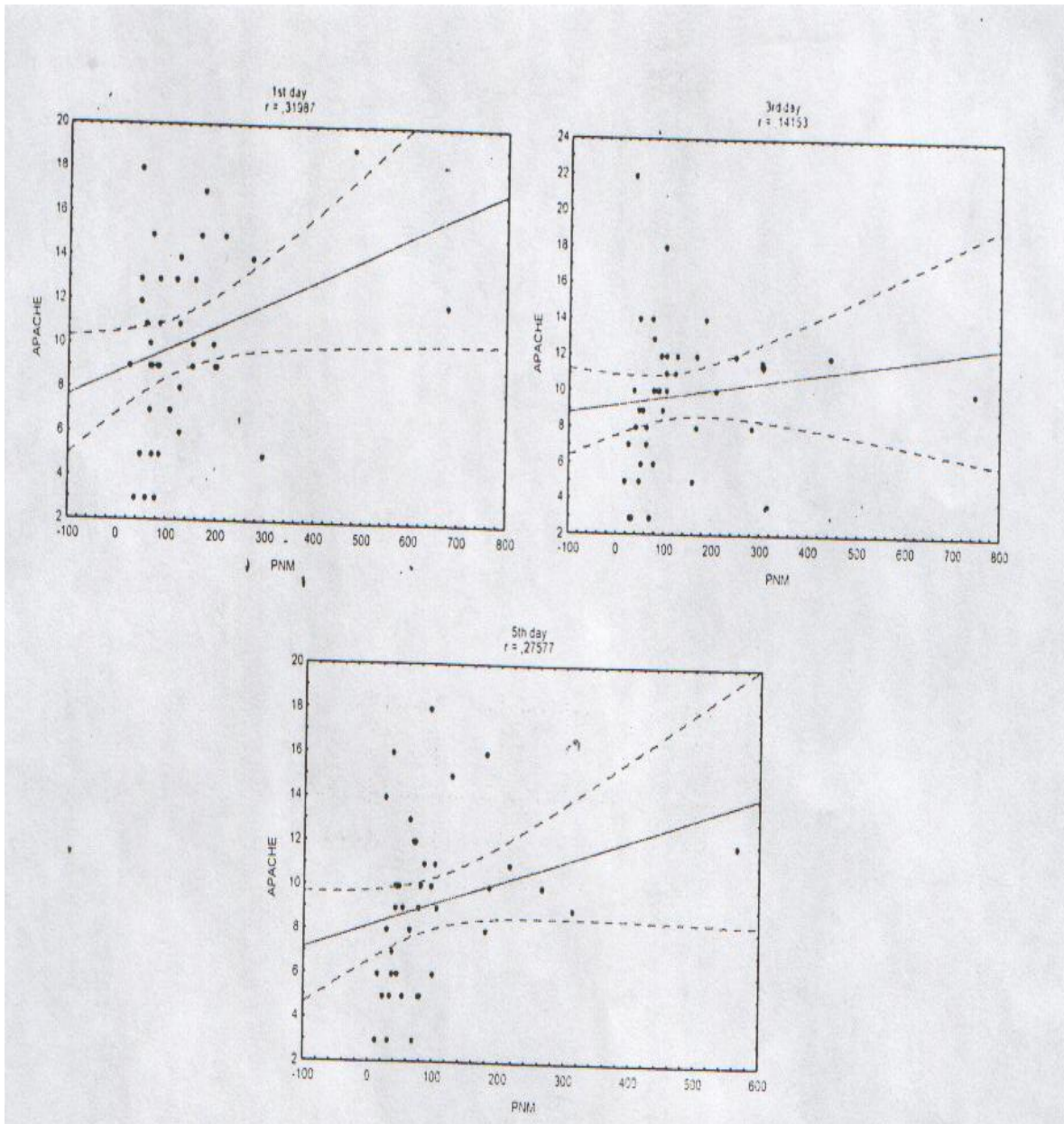
Συσχέτιση CRP και PMN ελαστάση την 1^η, 3^η και 5^η ημέρα.



Σε όλους τους ασθενείς η PMN ελαστάση συσχετίθηκε θετικά με τη CRP σε όλες τις μετρήσεις.

Σχήμα 9

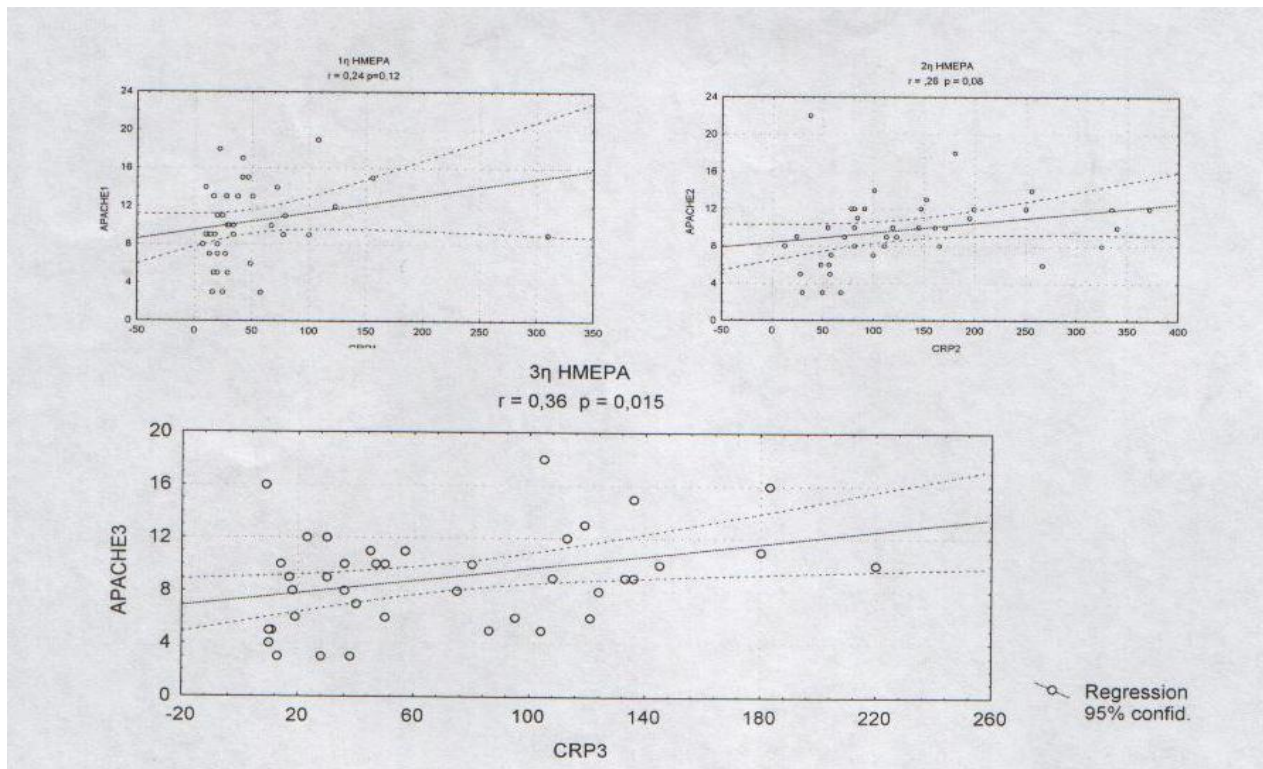
Συσχετίσεις PMN-ε και Apache II την 1^η, 3^η και 5^η ημέρα.



Υπάρχει θετική συσχέτιση την 1^η ημέρα αλλά και την 3^η και 5^η.

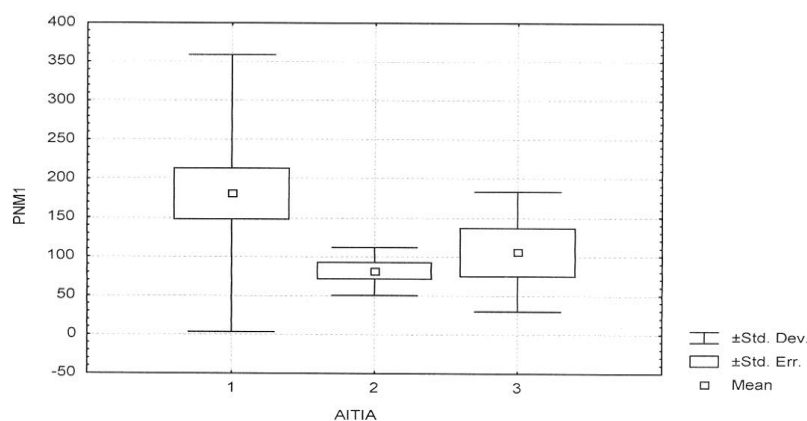
Σχήμα 10

Συσχετίσεις CRP και Apache II την 1^η, 3^η και 5^η ημέρα



Υπήρχε επίσης σημαντική συσχέτιση της PMN-e και της CRP με τα σκορ Ranson την ημέρα εισαγωγής και την 3^η μέρα.

Σχήμα 11



Η PMN-e ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με λιθίαση του χοληφόρου πόρου σε σύγκριση με ασθενείς που κάναν χρήση αλκοόλ ή με υπερλιπιδαιμία [$p=0.03$]. Επιπλέον, η PMN-e συσχετίστηκε θετικά με τις ημέρες παραμονής στο Νοσοκομείο [$p=0.02$] (σχήμα 11).

Δεν βρέθηκε καμία στατιστικώς σημαντική σχέση της PMN-e ή της CRP με την αμυλάση ορού ή την αμινοτρανσφοράση της αλανίνης και επίσης καμία σημαντική συσχέτιση της PMN-e ή της CRP με το φύλο και την ηλικία. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις αμυλάσης ανάμεσα στις περιπτώσεις βαριάς και ήπιας AP κατά τις πρώτες πέντε ημέρες παραμονής στο Νοσοκομείο.

Πίνακας 14: Συγκεντρώσεις της PMN-e και της CRP στην οξεία παγκρεατίτιδα (ήπια, σοβαρή, νεκρωτική) στις ημέρες νοσηλείας 1,3 και 5.

	PMN ELASTASE UI/ml (mean±SD)			CRP mg/dl (mean±SD)		
<i>Οξεία Παγκρεατίτιδα (n=41)</i>	<i>Ημέρα 1</i>	<i>Ημέρα 3</i>	<i>Ημέρα 5</i>	<i>Ημέρα 1</i>	<i>Ημέρα 3</i>	<i>Ημέρα 5</i>
Ήπια (n=18)	81.6±56.6	54.5±32.3	46.9±24.8	33.6±26.15	87.7±69.1	41,7±37.9
Σοβαρή (n=23)	170.8±145.3	164.7±155.8	130.8±121.8	57.6±66.8	166.9±99	93.6±58

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά τα πολλά χρόνια μελέτης, η κλινική συμπεριφορά της οξείας παγκρεατίτιδας AP παραμένει απρόβλεπτη. Η ακριβής σταδιοποίηση της AP φαίνεται δύσκολο να επιτευχθεί μέχρι να κατανοηθεί πλήρως η παθοφυσιολογία αυτού του φαινομένου. Για να αναγνωριστούν εκείνοι οι ασθενείς που παρόλο, δεν παρουσιάζουν ενδείξεις AP κατά την εισαγωγή τους, σταδιακά όμως θα αναπτύξουν ανεπάρκεια οργάνων είναι ακόμη πιο δύσκολο. Υπήρξαν πολλές αναφορές για τη διάγνωση και την πρώιμη αξιολόγηση στη σοβαρότητα της AP χρησιμοποιώντας κλινικούς δείκτες πρόγνωσης και/ή ένζυμα ορού αίματος του πάγκρεας που περιλάμβαναν παγκρεατική ισοαμυλάση, λιπάση, θρυψίνη και ελαστάση 1α.

Η έρευνα αυτή έδειξε καθαρά πως η PMN-e αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο δείκτη σοβαρότητας της AP, που μπορεί να χαρακτηρίσει από την πρώτη μέρα εισαγωγής τη σοβαρότητα ενός επεισοδίου AP. Επιπλέον, η PMN-e σε συνδυασμό με την CRP μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διαβαθμίσουν τη βαρύτητα της AP κατά την 3^η ημέρα παραμονής στο Νοσοκομείο. Επιπροσθέτως, η μελέτη μας έδειξε πως η παγκρεατική νέκρωση μπορεί να προβλεφθεί εύκολα με τη μέτρηση της PMN-e.

Πολλοί προγνωστικοί δείκτες της σοβαρότητας της AP έχουν προταθεί μέχρι στιγμής. Έχει ήδη αποδεχθεί πως όταν χρησιμοποιηθούν κατά τις πρώτες 24 ώρες από την εκδήλωση της ασθένειας, η interleukin-6 και η interleukin-8 είναι καλύτεροι δείκτες από την β2-μικροσφαιρίνη ή την CRP για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της AP. Άλλες μελέτες έδειξαν πως η χρήση της λιπάσης ορού ή του PLA₂-II σε συνδυασμό με την interleukin-6 είναι χρήσιμη και στην καθιέρωση αλλά και στην πρόγνωση της AP. Οι συγκεντώσεις ορού αίματος της interleukin-10 και της interleukin-11 αντικατοπτρίζουν τη σοβαρότητα της AP σύμφωνα με μια άλλη μελέτη και έχει επίσης αποδειχτεί η κλινική χρησιμότητα του προσδιορισμού του λόγου της λιπάσης/ελαστάσης. Συνοψίζοντας φαίνεται ότι οι συγκεντώσεις ορού αίματος της E-selectin, IL-10 και IL-6 και οι συγκεντώσεις πλάσματος της PMN-e είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένες στη βαριά AP κατά τις πρώτες 3 μέρες και στη συνέχεια μειώνονται. Η μελέτη μας έδειξε ότι: η PMN-e ακόμη και από την 1^η μέρα εισαγωγής μπορεί να χαρακτηρίσει τη σοβαρότητα ενός επεισοδίου AP και να προβλέψει τις επιπλοκές.

Η παρούσα μελέτη απέδειξε επίσης πως οι συγκεντώσεις της PMN-e συσχετίζονταν με τα κριτήρια Apache II και Ranson. Σύμφωνα με τη μελέτη μας οι συγκεντώσεις αίματος της PMN-e άνω των 100 UI/ml κατά την εισαγωγή προβλέπουν την ύπαρξη ενός σοβαρού επεισοδίου. Η μελέτη μας φαίνεται πως έχει παράλληλα αποτελέσματα με μια προηγούμενη μελέτη αποδεικνύοντας πως η πιθανότητα ενός

ασθενή AP με PMN-e περισσότερη από 300mg/L να μπορεί να παρουσιάσει ένα σοβαρό επεισόδιο είναι υψηλή. Σ' εκείνη τη μελέτη οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η ευαισθησία της μεθόδου για τον αποκλεισμό της σοβαρής μορφής είναι 98% από την εκδήλωση του φαινομένου. Λαμβάνοντας υπόψιν εκείνη τη μελέτη με την δική μας μπορεί να αποδειχθεί πως η μέτρηση της PMN-e την 1^η μέρα σε συνδυασμό με τη μέτρηση της CRP την 3^η μέρα αντιπροσωπεύουν αξιόπιστους δείκτες που ίσως απλοποιήσουν τα πιο περίπλοκα συστήματα αξιολόγησης.

Σε μια άλλη μελέτη η PMN-e την 1^η μέρα και η CRP την 3^η επιλέχθηκαν ως οι πιο χρήσιμες μεταβλητές για να επιτρέψουν μια πρώιμη ακριβή πρόβλεψη σοβαρότητας της AP με μια ευαισθησία του 100% και ειδικότητα 95%.

Χρησιμοποιώντας το κατώτερο όριο των 250mg/L οι Dominguez-Munoz et al. ανέφεραν μια θετικά προβλέψιμη τιμή του 80% με μια ευαισθησία του 93%. Ο Uhl et al. ανέφεραν παρόμοια επίπεδα κορυφής της PMN-e την 1^η μέρα της AP, με επίπεδα μεγαλύτερα από 120mg/L προβλέποντας με ακρίβεια την βαριά AP στο 84% των ασθενών. Ο Gross et al. ανέφεραν μια ευαισθησία του 71% και μια θετικά προβλέψιμη τιμή του 60% χρησιμοποιώντας κατώτερη τιμή τα 400mg/L εντός 48 ωρών από την εισαγωγή. Και στις τρεις μελέτες, η PMN-e μετρήθηκε αναδρομικά σε δείγματα ορού και δεν διεξήχθη καμία προοπτική μελέτη αξιολόγησης αυτής της μεθόδου. Η προοπτική μας μελέτη περιέλαβε επίσης και κλινικούς δείκτες σοβαρότητας.

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η PMN-e είναι χρήσιμη στην ανίχνευση παγκρεατικού απόσπληματος αλλά και της νεκρωτικής AP. Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα πλάσματος της PMN-e και της ουδετεροφιλικής πρωτεΐνης 4 αυξάνονταν επίμονα στους ασθενείς με παγκρεατικό απόστημα, σε αντίθεση με τη σταδιακή μείωση που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ψευδοκύστεις ή με ανεπίπλεκτη ανάρρωση. Τα επίπεδα της PMN-e είχαν ήδη αυξηθεί και πριν διαγνωστεί κλινικά το απόστημα. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης υποδεικνύουν επίσης πως η CT που ανιχνεύει τον βαθμό της ενδο- και έξω- παγκρεατικής νέκρωσης θα μπορούσε να περιοριστεί σ' εκείνους τους ασθενείς με αυξημένες τιμές PMN-e και CRP. Τέλος, σύμφωνα με τους Gross et al. η θετικά προβλέψιμη τιμή για την βαριά ή θανατηφόρα AP την 1^η και 2^η μέρα ήταν 82% όταν η PMN-e ήταν μεγαλύτερη από 400mg/L και αυτή η προβλέψιμη τιμή ήταν πιο ευαίσθητη από εκείνη της CRP.

Στη μελέτη μας, η PMN-e γενικά συσχετίστηκε ικανοποιητικά με τις τιμές των Apache II και Ranson. Οι κλινικές αναφορές έδειξαν ότι το σκορ Apache II την ημέρα εισαγωγής έχει μια υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στο να διαχωρίζει την ήπια από την βαριά AP, και είναι ανώτερης αξίας από άλλα συστήματα βαθμολόγησης για το σκοπό

αυτό. Γενικά όταν οι βαθμοί του Apache II είναι 8 ή λιγότεροι κατά τις πρώτες 24-48 ώρες από την εισαγωγή ο ασθενής συνήθως επιβιώνει. Με αύξηση των τιμών του συστήματος APACHE II, αυξάνουν επίσης η νοσηρότητα και η θνησιμότητα. Μια ιδιαιτερότητα του scoring APACHE II είναι πως μπορεί να μετρηθεί κάθε μέρα ενώ τα συστήματα του Ranson απαιτούν ολοκληρωμένη 48ωρη μέτρηση. Σε 48 ώρες τα σημεία του Ranson και τα σκορ του APACHE II μπορεί να συγκριθούν για το διαχωρισμό της ήπιας από τη βαριά AP, όμως παρ' όλο που ένα σκορ του APACHE II μεγαλύτερο του 8 κατά την εισαγωγή, έγινε δεκτό στο συμπόσια της Ατλάντα ως ενδεικτικό της βαριάς AP, μόνο το 40% όσων προβλέφθηκε πως είχαν βαριά AP από αυτό το σύστημα είχαν μια σοβαρή κατάληξη.

Η PMN-e φαίνεται πως προσφέρει την πιθανότητα για μια πρώιμη και πιο ακριβή πρόβλεψη της σοβαρότητας της AP ακόμη και από την μέρα εισαγωγής. Η PMN-e μπορεί επίσης να καθοριστεί σε άλλα υγρά του σώματος εκτός από το πλάσμα όπως στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το πλευριτικό υγρό, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, το αρθρικό υγρό και το σπέρμα. Στην παρούσα μελέτη δεν μετρήσαμε την PMN-e σε κανένα από αυτά τα σωματικά υγρά. Θα ήταν ενδιαφέρον σε μια μελλοντική μελέτη να ερευνήσουμε την σοβαρότητα και την έκβαση των εξω-παγκρεατικών επιπλοκών με την αξιολόγηση της PMN-e από την θέση των επιπλοκών.

Συμπερασματικά, δύο βιοχημικές δοκιμασίες εύκολες κατά την εκτέλεση, η PMN-e και η CRP επιτρέπουν τον πρώιμο χαρακτηρισμό και την ακριβή πρόβλεψη της κλινικής πορείας της AP. Παρ' όλα αυτά όμως το κόστος μετρήσεων της PMN-e παραμένει συγκριτικά υψηλό. Αυτός είναι και ο λόγος που σήμερα η μέτρηση της PMN-e δεν είναι ακόμα μια μέθοδος ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος.

Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες σχεδιασμένες να αναγνωρίζουν παράγοντες και μηχανισμούς που ξεκάθαρα και σε πρώιμο στάδιο καθορίζουν τη σοβαρότητα της AP διότι οι παράγοντες αυτοί τελικά θα είναι οι κατάλληλοι στόχοι για την θεραπευτική παρέμβαση. Οι παράγοντες αυτοί ίσως αντικαταστήσουν τα πολύπλοκα συστήματα βαθμολόγησης και τα υπόλοιπα κριτήρια για την πρόβλεψη της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η Πολυμορφοπυρηνική ελαστάση (PMN-e) είναι ένα συγκεκριμένος και ευαίσθητος δείκτης (marker) για την πρώιμη ενεργοποίηση των πολυμορφοπυρηνικών κυττάρων και την πρόβλεψη των φλεγμονώδων επιπλοκών. Μελέτησαμε το ρόλο της PMN ελαστάσης καθώς και της C-αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP) στην πρώιμη ανίχνευση και αξιολόγηση της σοβαρότητας της οξείας παγκρεατίτιδας (AP).

Ασθενείς –Μέθοδοι: Οι ασθενείς με AP που μπήκαν (ή εισήχθησαν) στο Τμήμα Παθολογίας, μελετήθηκαν με ένα προκαθορισμένο πρωτόκολλο. Η διάγνωση βασίστηκε σε κλινικά συμπτώματα, υψηλά επίπεδα αμυλάσης καθώς και στον υπέρηχο κοιλίας ή σε ευρήματα CT. Η σοβαρότητα της AP αξιολογήθηκε με τα κριτήρια σοβαρότητας Apache-II και Ranson. Οι τιμές των PMN-e και CRP μετρήθηκαν κατά την 1^η, 3^η και 5^η μέρα στο νοσοκομείο.

Αποτελέσματα: 41 ασθενείς (29 γυναίκες, 12 άντρες) συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση. Η αιτιολογία της παγκρεατίτιδας ήταν χολολιθίαση σε 27 ασθενείς (66%), χρήση του αλκοόλ σε 9 (17,8%), υπερλιπιδαιμία σε 2 (4,9%), φάρμακα σε 2 (4,29%), και υπερασβεστιαϊμία σε έναν ασθενή (2,4%). Η PMN-e ήταν 128.32 ± 43.90 , 112.30 ± 30.90 , 75.07 ± 35.60 nl/ml στην 1η, 3η και 5η μέρα στο νοσοκομείο αντίστοιχα (μέση τιμή \pm SD, φυσιολογικές τιμές < 37 nl/ml). Σύμφωνα με το σύστημα σκορ κατά Apache-II, 23 από τους 41 ασθενείς (53,7%) είχαν βαριά AP ενώ οι υπόλοιποι 18 είχαν ήπια AP (43.3%). Επιπλέον, η CRP ήταν σημαντικά υψηλή κατά την 3^η μέρα στο νοσοκομείο στις βαριές περιπτώσεις AP σχετικά με τις ήπιες.

Συμπεράσματα: Η PMN-e είναι ένας ευαίσθητος δείκτης οξείας παγκρεατίτιδας και μαζί με την CRP μπορούν να φανούν χρήσιμες για την πρώιμη αξιολόγηση της σοβαρότητας AP. Οι δείκτες αυτοί ίσως απλοποιήσουν περίπλοκα συστήματα - σκορ που χρησιμοποιούνταν για την εκτίμηση της σοβαρότητας της AP.

SUMMARY

Introduction: Polymorphonuclear elastase (PMN-e) is a specific and sensitive marker for the early activation of polymorphonuclear cells and the prediction of inflammatory complications. We studied the role of PMN elastase and C-reactive protein (CRP) in the early detection and assessment of severity of acute pancreatitis (AP).

Patients-Methods: Patients who were admitted to the Internal Medicine Department with AP were studied with a predefined protocol. Diagnosis was based on clinical symptoms, high amylase levels and abdominal ultrasound or CT findings. AP severity was assessed with Apache-II score and with Ranson criteria of severity. PMN-e and CRP values were measured on the 1st, 3rd and 5th hospital day.

Results: Forty-one patients (29 women, 12 men) were included in final analysis. The etiology of pancreatitis was gall stone disease in 27 patients (66%), alcohol abuse in 9 (17.8%), hyperlipidemia in 2 (4.9%), drug-induced pancreatitis in 2 (4.9%) and hypercalcemia in one patient (2.4%). PMN-e was 128.32 ± 43.90 , 112.30 ± 30.90 , 75.07 ± 35.60 IU/ml on first, third and fifth hospital day respectively (mean \pm SD, normal values < 37 IU/ml). According to Apache-II scoring system, 23 of 41 patients (53.7%) had severe AP while the remaining 18 had mild disease (46.3%). PMN-e was significantly higher at all measurements (1st, 3rd and 5th hospital day) in patients with severe AP compared to those with mild AP. In addition CRP was significantly higher on the 3rd hospital day in severe AP cases compared to mild ones.

Conclusions: PMN-e is an early sensitive marker of acute pancreatitis and along with CRP can be used for the early assessment of severity of AP. These markers may simplify complicated scoring systems that have been used for the evaluation of AP severity.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lankisch P., Banks P. General Considerations: Physiology. In Pancreatitis, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, N. York 1998, pp 19-25.
2. Pour PM. Pancreatic centroacinar cells. The regulator of both exocrine and endocrine function. *Int-J-Panreatol.* 1994, 15:51-64.
3. Zhou ZG, Gao XH. Morphology of pancreatic microcirculation in the monkey: light and scanning electron microscopic study. *Clin-Anat* 1995, 8:190-200.
4. Garry D., Garry M., Williams J., Mahoney W. and Sorenson Z. Effect of islet hormones on amylase secretion and localization of somatostatin binding sites. *Am.J.Physiol* 1989, 256 G897-G904.
5. Nakagawa A., Stagner J., Samols E. In situ binding of islet hormones in the isolated perfused rat pancreas: evidence for local high concentrations of islet hormones via the islet-acinar axis. *Diabetologia* 1995, 38:262-8.
6. von Schonfeld J., Muller MK. The islet-acinar axis of the pancreas: is there a role for glucagon or a glucagon-like peptide? *Experientia* 1995, 15; 50:442-6.
7. Nakagawa A., Stagner JL., Samols E. Suppressive role of the islet-acinar axis in the perfused rat pancreas. *Gastroenterology* 1993, 105:868-75.
8. Nakagawa A., Samols E., Stagner JL. Exocrine interstitial insulin and somatostatin in the perfused dog pancreas. *Am-J-Physiol.* 1993, 264 (4Pt1):G728-34.
9. Wada K., Yamadera K., Yokoyama K., Goto M., Makino I. Application of pure pancreatic juice collection to the pancreatic exocrine function test. *Pancreas* 1998, 16:124-8.
10. Tanaka T., Miura Y., Matsugu Y., Ichiba Y., Ito H., Dohi K. Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998, 115: 1248-53.
11. Heikius B., Niemela S., Lehtola J., Karttunen T., Lahde S. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand –J-Gastroenterol* 1996, 31 517-23.
12. Malyszko J, Sosonowski S., Mazerska M., Raimer M., Romatowski J., Stasiewicz J., Kemon A., Mysliwiec M. Gastric and pancreatic functions in haemodialyzed patients. *Int Urol Nephrol* 1995, 27:471-8.
13. Bozkurt T., Maroske D., Adler G. Exocrine pancreatic function after recovery from necrotizing pancreatitis. *Hepatogastroenterology:* 1995, 42:55-8.

14. Freedman SD, Scheele GA. Acid-base interactions during exocrine pancreatic secretion. Primary role for ductal bicarbonate in acinar lumen function. *Ann NY Acad-Sci.* 1994, 23; 713:199-206.
15. Vaccaro MI, Dagrosa MA, Mora MI, Tiscornia OM, Sordelli DO. The effect of chronic intraperitoneal infusion of bacterial endotoxin on exocrine pancreas functions in rats. *Int J Pancreatol* 1996, 19: 49-54.
16. Friess H., Bohm J., Muller MW, Glasbrenner B., Riepl RL, Malfertheiner P, Buchler MW. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 1996, 91:341-7.
17. Blevins GT., McCullough SS., Wilbert TN., Isom RM., Chowdhury P., Miller ST. Estradiol alters cholecystinin stimulus-response coupling in rat pancreatic acini. *Am J Physiol* 1998, 275:G993-8.
18. Scheele GA. and Kern HE. Cellular compartmentation, protein processing and secretion in the exocrine pancreas. In Go V.I. W., Gardner, J.D., DiMagno, E.P. et al. *The Exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. New York, Raven, 1993, p. 121.
19. Hendricks LC., McClanahan SL., Palade GE., Farguhar MG. Brefeldin A affects early events but does not affect late events along the exocytic pathway in pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:7242-6.
20. Meyer-Albert A., Fetz I., Waschulewski IH., Hocker M., Folsch UR, Schmidt WE. Calyculin A, okadaic acid and W-7 interfere with a distal step in pancreatic acinar signal transduction. *Biochem-Biophys-Res-Commun.* 1994, 30; 201:1470-6.
21. EC. Toescu, OH. Petersen. Region-specific activity of the plasma membrane Ca^{2+} pump and delayed activation of Ca^{2+} entry characterize the polarized, agonist-evoked Ca^{2+} signals in exocrine cells. *J Biol Chem* 1995, 14; 270:8528-35.
22. MacLean CM., Marciniak SJ., Hall DV., Edwardson JM. Involvement of the phosphoprotein on the zymogen granule membrane in the control of regulated exocytosis in the exocrine pancreas. *J Cell Sci* 1993, 106:663-70.
23. Thorn P. Spatial aspects of Ca^{+} signaling in pancreatic acinar cells. *J Exp Biol* 1993, 184: 129-44.
24. Freedman SD., Kern HF., Scheele GA. Acinar lumen pH regulates endocytosis, but not exocytosis, at the apical plasma membrane of pancreatic acinar cells. *Eur J Cell Biol* 1998, 75:153-62.

25. Anderie I., Thevenod F. Evidence for involvement of a zymogen granule Na⁺/H⁺ exchanger in enzyme secretion from rat pancreatic acinar cells. *J Membr Biol* 1996, 152:195-205.
26. Αποστολάκης Μ. Στοιχεία φυσιολογίας του ανθρώπου. Τόμος Ε΄ Θεσσαλονίκη 1994, σελ. 186.
27. MacDonald RJ and Swift GA. Transgenic analysis of pancreatic secretion and development. In Go, V.I.W., Gardner J.D. DiMagno, EP et al, eds. *The exocrine Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. New York, Raven 1993, p. 87.
28. Moriyoshi Y., Shiratory K., Watanabe S., Takeuchi T. Potentiating effect of CCK and secretin on rat exocrine pancreas and its cholinergic dependence. *Pancreas* 1991, 6:603-8.
29. Niederau C., Luthen R., Heintges T. Effects of CCK on pancreatic function and morphology. *Ann N Y Acad Sci* 1994, 23; 713:180-98.
30. Tangoku A., Doi R., Chorodhury P., Jr Blevius GT, Pasley JN, Rayford PL. Exogenous administration of estradiol and cholecystokinin alters exocrine pancreatic function in rats. *Int J Pancreatol* 1993, 13:81-6.
31. Owyang C. Negative feedback control of exocrine pancreatic secretion: role of cholecystokinin and cholinergic pathway. *J Nutr* 1994, 124 (suppl 8): 1321S-1326S.
32. Pierzynowski SG, Westrom BR, Svendsen J, Svendsen L, Karlsson BW. Development and regulation of porcine pancreatic function. *Lab Invest* 1994, 71:423-31.
33. Adler G, Nelson DK, Katschinski M, Beglinger C. Neurohormonal control of human pancreatic exocrine secretion. *Pancreas* 1995, 10:1-13.
34. Beglinger C. Relevant aspect of physiology in chronic pancreatitis. *Dig. Dis* 1992: 10:326-329.
35. Akiyama T., Hirohata Y., Okabayashi Y., Imoto I., Otsuki M. Supramaximal CCK and CCh concentrations abolish VIP potentiation by inhibiting adenylyl cyclase activity. *Am J Physiol* 1998, 275: G 1202-8.
36. Hildebrand P., Ensink JW, Gyr K., Mossi, S. Leuppi J., Eggenberger C., Beglinger C. Evidence for hormonal inhibition of exocrine pancreatic function by somatostatin 28 in humans. *Gastroenterology* 1992, 103:240-247.

37. Maouyo D., Morisset J. Amazing pancreas: specific regulation of pancreatic secretion of individual digestive enzymes in rats. *Am J Physiol* 1995, 268: E349-59.
38. al-Modaris FL., Taylor IC, McConnell JG., Power JM, Armstrong E., Buchanan KD. Pancreatic polypeptide and exocrine pancreatic function in the elderly. *Ulster-Med J* 1993, 62:44-9.
39. Pieramico O., Nelson DK., Glasbrenner B., Malfertheiner P. Impaired interdigestive pancreatic polypeptide release. Early hormonal disorder in chronic pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1994, 39:69-74.
40. Mulholland MW., Lally K., Taborsky GJ. Inhibition of rat pancreatic exocrine secretion by neuropeptide Y: studies in vivo and in vitro. *Pancreas* 1991, 6:433-40.
41. Brodish RJ., Kuvshinoff BW., Fink AS., McFadden DW. Effects of intraluminal peptide YY on pancreatic function. *Int J Pancreatol* 1992, 12:153-60.
42. Izukura M., Hashimoto T., Gomez G., Uchida T., Jr Greeley GH, Thompson JC. Intracolonic infusion of bile salt stimulates release of peptide YY and inhibits cholecystikinin-stimulated pancreatic exocrine secretion in conscious dogs. *Pancreas* 1991, 6:427-432.
43. Von Schonfeld J., Muller MK., Runzi M., Geling M., Neisius I., Kleimann J., Goebell H. Pancreastatin a mediator in the islet-acinar axis? *Metabolism* 1993, 42:552-5.
44. Owyang C., Louie DS, Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. *J Clin Invest* 1986, 77:2042-2047.
45. Owyang C., May D., Louie DS. Trypsin suppression of pancreatic enzyme secretion. *Gastroenterology* 1986, 91:637-647.
46. Alder G., Mullenhoff A., Bozkurt T., Koop I., Goke B., Arnold R. Effect on protease inhibitor (FOY 305) on pancreatic secretion and plasma CCK in humans. *Digestion* 1986, 35:3.
47. Friess H., Kleef J., Isenman R., Malfertheiner P., Buchler M. Adaption of the human pancreas to inhibition of luminal proteolytic activity. *Gastroenterology* 1998, 115:388-96.
48. Liener IR., Goodale RL., Desmukh A., Satterberg TL., Ward G., DiPietro CM., Bankey PE., Borner JW. Effect of trypsin inhibitor from soybeans (Bowman Birk) on the secretory activity of the human pancreas. *Gastroenterology* 1998, 94:419-427.

49. Louie DS., Liang JP., Owyang C. Characterization of a new CCK antagonist L364, 718 : in vitro and in vivo studies. *Am J Physiol* 1998; 255:G261-G266.
50. Oganin Y., Otsuki M. Exocrine pancreatic physiology. *Pancreas* 1998, 16: 265-72.
51. Li Y., Owyang C. Somatostatin inhibits pancreatic enzyme secretion at a central vagal site. *Am J Physiol* 1993, 264: G742-748.
52. Li Y., Kollings F., Owyang C. Mechanism of action of calcitonin gene-related peptide in inhibiting pancreatic enzyme secretion in rats. *Gastroenterology* 1993, 105: 154-201.
53. Pandol S. Pancreatic physiology and secretory testing. In *Sleisenger and Fordtran Gastrointestinal and Liver Diseases 6th Edition*. Edited by M. Feldman, M. Sleisenger, F. Scharschmidt, S. Klein, W.B. Saunders 1998, pp 771-782.
54. Αρβανιτάκης Κ. Φυσιολογία και φυσιοπαθολογία της έκκρισης του εξωκρινούς παγκρέατος. *Ελληνική Γαστρεντερολογία* 1990, 3:351-355.
55. Μανωλάς ΚΙ, Λυρατζόπουλος Ν, Καλοφωλιάς Π, Μακρής Θ, Μπογιατζής Χ. Παγκρεατίτιδα λιθιασικής αιτιολογίας: ο ρόλος της μη χειρουργικής θεραπείας στην αντιμετώπιση της οξείας φάσεως. 3^ο Σεμινάριο του Παγκρεατολογικού Τμήματος της Ελλην. Γαστρ. Εταιρείας με θέμα "Παθήσεις του Παγκρέατος". Θεσ/νικη, 1992.
56. Μανωλάς ΚΙ, Λυρατζόπουλος Ν, Πριμηκύρης Β. Οξεία Παγκρεατίτις και πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (Μερικά σχόλια με την ευκαιρία μιας περίπτωσης). Συνεδρίαση Ιατρικής Εταιρείας Θεσ/νίκης και Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων, 1988.
57. Μανωλάς ΚΙ, Μηνόπουλος Γ, Λυρατζόπουλος Ν, Μανάβης Ι, Βαφειάδης Κ. Η αφαίρεση παραμένουστος χολόλιθου δια μέσου του σωλήνα Kehr και με Dormia Basket σε υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. 3^ο Σεμινάριο του παγκρεατολογικού Τμήματος της Ελλην. Γαστρ. Εταιρείας με θέμα "Παθήσεις του Παγκρέατος". Θεσ/νικη, 1992.
58. Manolas KJ, Lyratzopoulos N, Minopoulos G, Boyatzis C and Romanidis K. Acute pancreatitis due hypertriglyceridaemia: a reversible and preventable rare clinical entity (report of 3 cases). 4th International Symposium of Hellenic Society of Lipidology, 1995.
59. Manolas KJ, Romanidis K, Minopoulos G, Lyratzopoulos N, Psatha P, Skaphida P. Expectant management of acute biliary pancreatitis (A.B.P.) (A prospective clinical trial). International Surgical Week ISW, Lisbon, 1995.

60. Μανωλάς ΚΙ, Λυρατζόπουλος Ν, Μηνόπουλος Γ, Μαρινάκης Ε, Διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας σε χολολιθιασικούς ασθενείς (Προδρομική ανακοίνωση εξελισσόμενης προοπτικής μελέτης). 10^ο Βορειοελλαδικό Ιατρικό Συνέδριο με θέμα “Εξελίξεις στις παθήσεις του παγκρέατος”, Θεσ/νικη, 1995.
61. Ρωμανίδης Κ, Λυρατζόπουλος Ν, Χαλαϊλέ Π, Μηνόπουλος Γ, Μανωλάκης ΚΙ. Η συμβολή της Ο.Π.Δ. χωρίς λίπος στην αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας υπερλιπιδαιμικής αιτιολογίας. (Παρουσίαση 2 περιπτώσεων με 7 επεισόδια). ΙΙΙ Πανελλήνιο Συνέδριο Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής, Πάτρα, 1993.
62. Ρωμανίδης Κ, Λυρατζόπουλος Ν, Βαφειάδης Κ, Μανάβης Ι, Γκόγκος Π, Καρτάλη Σ, Μανωλάς ΚΙ. Συσχέτιση κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών (HAT) ευρημάτων στην οξεία λιθιασική παγκρεατίτιδα (Προοπτική κλινικοεργαστηριακή μελέτη). Επιστημονική εκδήλωση “Εξελίξεις στα νοσήματα του παγκρέατος”, 1993.
63. Ρωμανίδης Κ, Λυρατζόπουλος Ν, Βαφειάδης Κ, Μακρής Θ, Βαγγελακούδη Ε, Χαλαϊλέ Ρ, Μανωλάς ΚΙ. Η συμβολή της πρώιμης εφαρμογής Ο.Π.Δ. στην αντιμετώπιση της οξείας παγκρεατίτιδας λιθιασικής αιτιολογίας. ΙΙΙ Πανελλήνιο Συνέδριο Παρεντερικής και Εντερικής Διατροφής, Πάτρα, 1993.
64. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994, 330:1198-1209.
65. Halvorsen FA, Ritland S. Acute pancreatitis in Buskerud Country, Norway. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31:411-414.
66. Wassef W, Zfass AM. Gallstone pancreatitis: an update. *Gastroenterologist* 1996, 4:70-75.
67. Lankisch PG, Schirren CA, Schmidt H, Schonfelder G, Creutzfeldt W. Etiology and incidence of acute pancreatitis: a 20-year study in a single institution *Digestion* 1989, 44:20-25.
68. Wilson W, Imrie CW. Changing patterns of incidence and mortality from acute pancreatitis in Scotland, 1961-1985. *Br J Surg* 1990, 77:731-734.
69. Schmidt DN. Apparent risk factors for chronic and acute pancreatitis in Stockholm country. *Int J Pancreatol* 1991, 8:45-50.
70. Milheiro A, Medeiros A, Castro-e-Souza F. Acute pancreatitis. An analysis of 91 consecutive cases (1988-1991) with a brief review of the literature. *Acta Med Port* 1995, 8:269-277.
71. Jaakkola M, Nordback I. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989. *Gut* 1993, 34: 1255-1260.

72. Karagiannis JA, Ladas SD, Nikou G, Rokkas T, Triantafyllidis J, Arvanitakis C. Epidemiology of acute pancreatitis in Greece. *Digestion* 1993, 53:370.
73. Oria A, Alvarez J, Chiappetta L, Spina JC, Hernandez N, Iovaldi M, Ocampo C, Paladino A. Choledocholithiasis in acute gallstone pancreatitis. Incidence and clinical significance. *Arch Surg* 1991, 126:566-568.
74. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Sugimoto Y, Kitagawa M, Suzuki T, Ogawa Y, Kato T, Katada N, Sano H. Pancreas divisum. A predisposing factor to pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1989, 5:317-326.
75. Burtin P, Person B, Charneau J, Boyer J. Pancreas divisum and pancreatitis : acoincidental association ? *Endoscopy* 1991, 23:55-58.
76. Fung AS, Tsiotos GG, Sarr MG. ERCP-induced acute necrotizing pancreatitis: is it a more severe disease? *Pancreas* 1997, 15:217-221.
77. Wilmink T, Frick TW. Drug-induced pancreatitis. *Drug Saf* 1996, 14:406-423.
78. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995, 37:565-567.
79. Krokos NV, Karavias D, Tzakis A, Tepetes K, Ramos E, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. Acute pancreatitis after liver transplantation: incidence and contributing factors. *Transpl Int* 1995, 8:1-7.
80. Hagopian EJ, Chabot JA, Oluwole SF, Benvenisty AF, Hardy MA. Allograft rejection and corticosteroids in acute pancreatitis following renal and cardiac transplantation. *Transplant Proc* 1997, 29:583-586.
81. Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence , severity and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1997, 92:2044-2048.
82. Whitcomb DC, Preston RA, Acton CE et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q25. *Gastroenterology* 1996, 110:1975-1980.
83. Le Bodic L, Bignon JD, Ragueneas O et al. The hereditary pancreatitis gene maps to the long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996; 5:549-554.
84. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Pancreatic disease : Does « itis » lead to « oma » ? *Gastroenterology* 1998, 114:859-860.
85. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis : new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999, 45:317-322.
86. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996, 14:141-145.

87. Nishimori I, Kamakura M, Fujikawa-Adachi K et al. Mutations in exon 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis. *Gut* 1999, 44:259-263.
88. Griselius H. *Misc cur. Med Phys Acad* 1681, Ann III:65.
89. Wilson C, Imrie CW. Deaths from acute pancreatitis. Why do we miss the diagnosis so frequently? *Int J Pancreatol* 1988, 3:273-282.
90. Steer ML. Frank Brooks memorial lecture: The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998, 17:31-37.
91. Steer ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997, 58 (Suppl.1):46-49.
92. Steer ML. Recent insights into the etiology and pathogenesis of acute biliary pancreatitis. *Am J Roentgenol* 1995, 164:811-814.
93. Gronroos JM. Pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Lancet* 1990, 335:1046.
94. Ward JB, Sutton R, Jenkins SA, Petersen OH. Progressive disruption of acinar cell calcium signaling is an early feature of cerulein-induced pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 1996, 111:481-491.
95. Buchler M, Malfertheiner P, Schadlich H, Nevalainen TJ, Freiss H, Beger HG. Role of phospholipase a2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1989, 97:1521-1526.
96. Weinbach H, Lerch MM, Gress TM, Pfaff D, Turi S, Adler G. Vasoactive mediators and the progression from oedematous to necrotising experimental acute pancreatitis. *Gut* 1995, 37:434-440.
97. Banks RE, Evans SW, Alexander D, McMahon MJ, Whicher JT. Is fatal pancreatitis a consequence of excessive leukocyte stimulation? The role of tumor necrosis factor alpha. *Cytokine* 1991, 3:12-16.
98. Lesser HG, Gross V, Scheibenbogen C et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991, 101:782-785.
99. Gross V, Andreseen R, Leser HG et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 1992, 22:200-203.
100. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of acute phase response. *N Engl J Med* 1984, 311:1413-1418.
101. Pezzilli R, Billi P, Miriero R, Barakat B. Serum interleukin-10 in human acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997, 42:1469-1472.

102. Osman MO, Jacobsen NO, Kristensen JU, Deleuran B, Gesser B, Larsen CG, Jensen SL. IT 9302, a synthetic interleukin-10 agonist, diminishes acute lung injury in rabbits with acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1998, 124:584-592.
103. Ais G, Lopez Farre A, Gomez Garre DN et al. Role of platelet-activating factor in hemodynamic derangements in an acute rodent pancreatic model. *Gastroenterology* 1992, 102:181-187.
104. McKay CJ, Curran F, Sharples C, Baxter JN, Imrie CW. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1997, 84:1239-1243.
105. Kikuchi Y, Shimosegawa T, Satoh A et al. The role of nitric oxide in mouse cerulein-induced pancreatitis with and without lipopolysaccharide pretreatment. *Pancreas* 1996, 12:68-75.
106. Windsor JA, Fearon KC, Ross JA, et al. Role of serum endotoxin and antiendotoxin core antibody levels in predicting the development of multiple organ failure in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993, 80:1042-1046.
107. Ashley SW, Reber HA. Pancreatic duct permeability and pancreatitis. *Pancreas* 1993, 8:740-741.
108. Nicotera P, Bellomo G, Orrenius S. Calcium-mediated mechanisms in chemically induced cell death. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1992, 32:449-470.
109. Luthen R, Grendell JH, Haussinger D, Niederau C. Trypsinogen activation occurs inside the acinar cell early in the course of acute cerulein-induced pancreatitis. *Pancreas* 1998,17:38-43.
110. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996,31, Suppl 219:10-18.
111. Gianotti L, Munda R, Alexander JW, Tchervenkov JI, Babcock GF. Bacterial translocation: a potential source for infection in acute pancreatitis. *Pancreas* 1993, 8:551-558.
112. Talamini G, Bassi C, Falconi M et al. Risk of death from acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1996, 19:15-24.
113. Lankisch PG. Undetected fatal acute pancreatitis: why is the disease so frequently overlooked? *Am J Gastroenterol* 1991, 86:322-326.
114. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ et al. Evaluation of the clinical usefulness of APACHE-II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: A multicenter study. *Pancreas* 1993; 8:682-686.

115. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999, 25:195-210.
116. Glazer G, Mann D. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998, 42 (Suppl 2).
117. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet* 1984, 159:343-347.
118. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Spenser FC. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet* 1974, 139:69-81.
119. Ritchie F.R.: Specific proteins. In *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. John Bernard Henry (ed.) (1979). Sixteenth ed: W.B. Saunders. Philadelphia, London, Toronto. Vol. 1. p.p. 228-258.
120. Koj A: Acute – phase reactants. In *Structure and function of plasma proteins*. A.C. Allison (ed.) (1974). Plenum press. London, New York. Vol. 1. p.p. 73-125.
121. Wilson J.D. and Simpson I.S. (eds): *Diagnostic immunology and serology*. Chapter XVIII. Acute phase proteins (1980). M.T.P. press p.p. 122-127.
122. Gahmberg C.G. and Anderson C.L.: Leucocyte surface origin of human a1-acid-glycoprotein (orosomuroid). *J. Exp. Med.* (1978). 148:507:521.
123. Merriman C.R., Pulliam L.A. and Kampschmidt R.F: Effect of Leucocytic endogenous mediator on C-reactive protein in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1975) 149: 782-784.
124. Littman B.H. and Ruddy S: Production of the second component of complement by human monocytes: Stimulation by antigen-activated lymphocytes or lymphokines. *J. Exp. Med.* (1977) 145: 1344-1352.
125. Parish W.E: Features of human spontaneous vasculitis reproduced experimentally in animals. Effects of antiglobulins, C-reactive protein and fibrin. *Experimental models of chronic inflammatory diseases*. Bayer Symposium VI (1977). Springer – Verlag. Berlin p.p. 117-151.
126. Corfield AP. Copper MJ, Williamson RC et al. Prediction of severity in acute pancreatitis: Prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2:403.
127. Larvin M, McMahon MJ. Apache II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet* 1989; 2:201.

128. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139:69.
129. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:637.
130. Agarwal N, Pitchumoni CS. Simplified prognostic criteria in acute pancreatitis. *Pancreas* 1986; 1:69.
131. Karimgani I, Porter KA, Langevin EE et al. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992; 103:1636.
132. Pezzilli R, Billi P, Miniero R et al. Serum interleukin-6, interleukin-8 and beta2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2341.
133. Gross V, Scholmerich J, Lesser HG et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1990; 35:97.
134. Gudgeon AM, Health DI, Hurley P et al. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet* 1990; 335:4.
135. Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C et al. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986; 1:227.
136. Wilson C, Heads A, Shekin A et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76:177.
137. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, Modlin I. Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 25:195.
138. Leese T, Shaw D, Holiday M. Prognostic markers in acute pancreatitis: Can pancreatic necrosis be predicted? *Ann R Coll Surg Engl* 1988; 70:227.
139. Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: A multicentre study. *Lancet* 2000; 355:1955.
140. Block S, Mayer W, Bittner R et al. Identification of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis: Imaging procedures versus clinical staging. *Gut* 1986; 27:1035.
141. Tenner S, Sica G, Hughes M et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899.

142. Larvin M. Circulating mediators in acute pancreatitis as predictors of severity Scand J Gastroenterol 1996; Suppl 219:16-19.
143. Heath D, Alexander D, Wilson C, et al. Which complications of acute pancreatitis are most lethal? A prospective evaluation of 719 episodes. Gut 1995; 36:A478.
144. Rinderknecht H. Genetic determinants of mortality in acute necrotizing pancreatitis. Int J Pancreatol 1994; 16:11-15.
145. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. Surg Gynecol Obstet 1974; 139:69-81.
146. Larvin M, McMahon MJ. APACHE-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. Lancet 1989; ii:201-205.
147. Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. Gut 1997; 40:1-4.
148. Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg 1998; 175:76-83.
149. Giroir BP. Pancreatitis, cytokines, and SIRS: Deja vu all over again? Crit Care Med 1999; 27(4): 680-681.
150. McKay CJ, Gallagher G, Brooks B et al. Increased monocyte cytokine production in association with systemic complication in acute pancreatitis. Br J Surg 1996; 83:919-923.
151. Brivet FG, Emilie D, Galanaud P et al. Pro-and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: An early and sustained response, although unpredictable of death. Crit Care Med 1999; 27:749-755.
152. De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, et al. Serum concentrations of inflammatory mediators in patients with acute pancreatitis. Brit J Surg 1996; 83:349-353.
153. De Beaux AC, Fearon KCH. Circulating Endotoxin, Tumor Necrosis Factor, and their natural antagonists in the pathophysiology of acute pancreatitis. Scand J Gastroenterol 1996; 31 Suppl 219:43-46.
154. Exley AR, Leese T, Hollodey MP, et al. Endotoxaemia and serum TNF as prognostic markers in severe acute pancreatitis. Gut 1992; 33:1126-1128.
155. Chen CC, Wang SS, Lee FU, et al. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 1999; 94:213-218.

156. Tartaglia LA, Goeddel DV. Two TNF receptors. *Immunol Today* 1992; 151:151-153.
157. Slolmerich J. Interleukines in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 Suppl 219:37-42.
158. Pezzili R, Morselli-Labate AM, Miniero R, et al. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clinical Chemistry* 1999; 45(10):1762-1767.
159. Viedman JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE, et al. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut* 1992; 33:1264-1267.
160. Pezzili R, Billi P, Miniero R, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and β 2-microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sc* 1995; 40(11):2341-2348.
161. Chen CC, Wang S-S, Lu R-H, et al. Serum interleukin 10 interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:895-899.
162. Simovic MO, Bonham MJD, Abu-Zidan FM, et al. Anti-inflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27:2662-2665.
163. Trepicchio WL, Bozza M, Pedneault G, et al. Recombinant human IL-11 attenuates the inflammatory response through down-regulation of proinflammatory cytokine release nitric oxide production. *J Immunol* 1996; 157:3627-3634.
164. Windsor JA, Hammodat H. Metabolic management of severe acute pancreatitis. *Word J Surg* 2000; 24:664-72.
165. Deviere J. Immune modulation of pancreatic diseases: any future for clinical applications? *Ann Gastroenterol* 2002; 15:352-4.
166. Windsor JA. Search for prognostic markers for acute pancreatitis. *Lancet* 2000; 355:1924-5.
167. PMN elastase diagnostic kit brochure (Merck KgaA 64721 Darmstadt Germany).
168. Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y. Blood concentrations of PMN elastase and interleukin 6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1274-83.
169. McCay CJ, Imrie CW. Staging of acute pancreatitis-is it important? *Surg Clin North Am* 1999; 79:733-43.

170. McCay C, Imrie CW, Baxter JN. Mononuclear phagocyte activation and acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;219(Suppl.):32-6.
171. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:377-86.
172. Katsanos KH, Tzambouras N, Baltayannis G, Kondodimou K, Kolios G, Christodoulou DK, et al. The true value of serum elastase-1 in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Eur J Int Med* 2002; 13:329-335.
173. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, Fiocchi M, Cappelletti O, Morselli-Labate AM, Barakat B, et al. Serum interleukin-6, interleukin-8, and β 2 microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with serum C-reactive protein. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2341-8.
174. Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Miniero R, Barakat B, Fiocchi M, Cappelletti O. Simultaneous serum assays of lipase and interleukin-6 for early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Clin Chem* 1999;45:1762-7.
175. Bertsch T, Aufenanger J, Interleukin-6 and phospholipase A2 isoenzymes during acute pancreatitis. *Pancreas* 1998;16:557.
176. Chen CC, Wang SS, Lu RH, Chang FY, Lee SD. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis. *Gut* 1999;45:895-g.
177. Luengo L, Castellote M, Ros S, Felium F, Vadillo J, Olona C. Clinical usefulness of the determination of the lipase/elastase ratio and of the polymorphonuclear elastase in the hospital admission of the patient with acute pancreatitis. *Rev Esp Enfer Dig* 1996;88:551-4.
178. Wereszczynska-Siemiakowska U, Dabrowski A, Siemiatowski A, Mroczko B, Laszewicz W, Gabryelewicz A. Serum profiles of Eselectin, interleukin-10, and interleukin-6 and oxidative stress parameters in patients with acute pancreatitis and nonpancreatic acute abdominal pain. *Pancreas* 2003;26:144-52.
179. Wereszczynska-Siemiakowska U, Dabrowski A, Jedynak M, Gabryelewicz A. Oxidative stress as an early prognostic factor in acute pancreatitis (AP): its correlation with serum phospholipase A2 (PLA2) and plasma polymorphonuclear elastase (PMN-E) in different-severity forms of human AP. *Pancreas* 1998; 17:163-8.
180. Dominuez-Munoz JE, Garballo F, Garcia MJ, De Diego JM, Rabago L, Simon MA, et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the

- severity of acute pancreatitis : results of a multicenter study. *Br J Surg* 1991; 78:1230-4.
181. Viedma JA, Perez-Mateo M, Agullo J, Dominguez JE, Carballo F. Inflammatory response in the early prediction of severity in human acute pancreatitis. *Gut* 1994;35:822-7.
 182. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger H. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:253-9.
 183. Gross V, Scholmerich J, Leser HG, et al. Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, α 1-antitrypsin, and protease inhibitor α 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci* 1990;35:97-105.
 184. Buchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986;1:27-35.
 185. Bergenfeld M, Berling R, Ohlsson K, Levels of leukocyte proteases in plasma and peritoneal exudates in severe acute pancreatitis. *Can j Gastroenterol* 1994;29:371-5.
 186. Gross V, Leser H.G, Heinisch A, Scholmerich J. Inflammatory mediators and cytokines-new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? *Hepatogastroenterology* 1993;40:522-530.
 187. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1994;330:1198-1210.
 188. Steer M. Pancreatitis severity:who calls the shots? *Gastroenterology* 2002;122:1168-72.
 189. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN elastase: a new serum marker for the staging of acute pancreatitis. *Digestion* 1989;43:176-7.

Ε. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1. Πρωτόκολλο έρευνας

ΚΑΡΤΑ ΠΑΡΑΚΑΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΜΕ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΕΛΑΣΤΑΣΗΣ ΡΝΜ.

ΟΝΟΜΑ:..... **ΗΛΙΚΙΑ:**.....
ΤΗΛ:..... **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:**.....
Α/Α:..... **ΦΥΛΟ:**..... **Α**..... **Θ**.....

ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

.....
.....
.....
.....
.....

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ:

.....
.....
.....
.....
.....

ΑΙΤΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ:

- ΧΟΛΟΛΙΘΙΑΣΗ
- ΑΛΚΟΟΛ
- ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
- ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΙΤΙΑ
- ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΤΡΑΥΜΑ
- E.R.C.P.
- ΛΟΙΜΩΞΗ
- ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ
- ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΙΑΙΜΙΑ
- ΦΑΡΜΑΚΑ
- ΔΗΛΗΤΗΡΙΑ – ΤΟΞΙΝΕΣ
- ΑΓΓΕΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ
- ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ Ή ΑΛΛΟ ΑΙΤΙΟ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ \ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΣΗΜΕΙΩΣΤΕ ΜΕ 'Χ' ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΑ)

- | | |
|---|--------------------|
| <input type="checkbox"/> ΑΛΓΟΣ | ΨΗΛΑΦΗΤΗ ΜΑΖΑ |
| <input type="checkbox"/> ΝΑΥΤΙΑ-ΕΜΕΤΟΣ | ΙΚΤΕΡΟΣ |
| <input type="checkbox"/> ΔΙΑΡΡΟΙΕΣ | ΚΩΜΑ |
| <input type="checkbox"/> ΕΙΛΕΟΣ (ΠΛΗΡΗΣ \ ΑΤΕΛΗΣ) | ΤΕΤΑΝΙΑ |
| <input type="checkbox"/> ΜΕΤΕΩΡΙΣΜΟΣ | ΣΗΜΕΙΟ GREY TURNER |
| <input type="checkbox"/> ΑΛΛΟ..... | ΣΗΜΕΙΟ GULLEN |

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

ΓΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ – ΟΡΙΣΜΟΙ

- ΤΑ ΠΡΩΤΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΧΟΥΝ ΔΙΑΡΚΕΣΕΙ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΑΠΟ 48 ΩΡΕΣ.
- Η ΑΜΥΛΑΣΗ ΤΟΥ ΟΡΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΥΠΕΡΒΑΙΝΕΙ ΚΑΤΑ 3 ΦΟΡΕΣ ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΟΡΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥ 48ΩΡΟΥ.
- ΕΠΙΣΗΣ ΥΠΑΡΞΗ ΕΚΣΕΣΗΜΑΣΜΕΝΟΥ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΩ ΚΟΙΛΙΑΚΗ ΧΩΡΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟΥ 48ΩΡΟΥ.

ΕΙΔΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

RANSON'S ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΗΛΙΚΙΑ>55 ΕΤΗ.....

ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ>16.000\mm³.....

ΣΑΚΧΑΡΟ ΑΙΜΑΤΟΣ>200mg\dl.....

LDH>350 IU\L.....

AST>250 U\L.....

ΜΕΤΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ 48 ΩΡΩΝ

- ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ ΕΛΛΑΤΩΣΗ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟ ΑΠΟ 10 mol%
- ΑΥΞΗΣΗ ΟΥΡΙΑΣ>10 ml\dl
- CA⁺⁺<8 mg\dl
- PaO₂<60 mm Hg
- ΕΛΛΕΙΜΜΑ ΒΑΣΕΩΣ > 4 mEq\L
- ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΥΓΡΩΝ > 6 Lit
- U\S ΚΟΙΛΙΑΣ
- CT ΑΝ ΧΡΕΙΑΣΤΕΙ

Η ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΕΙΝΑΙ 10-20% ΟΤΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ 3 ΑΠΟ ΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΕΝΩ Η ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΝΕΡΧΕΤΑΙ ΣΕ >50% ΟΤΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ 6 Ή ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΑ ΣΗΜΕΙΑ RANSON'S

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:.....ΗΜΕΡΑ 1
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΟΡΘΟΥ.....
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΗΞΗ.....
ΣΦΙΞΕΙΣ.....
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ: PO₂.....PCO₂.....PH.....BE.....

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΛΕΥΚΑ Χ10³/μl τυπος

HCT% PCT: Χ10³/μl

ΕΛΑΣΤΑΣΗ PNM(1^H, 3^H και 5^H ΗΜΕΡΑ)

ΑΜΥΛΑΣΗ U/L

ΣΑΚΧΑΡΟ mg/dl

AST

ALT

γGT

ALP

TBL

TPR

CRE

Ca

P

CRP

I N R

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ, PHOSPHOLIPASE-A2)

U/S ΚΟΙΛΙΑΣ:1^H ΗΜΕΡΑ

CT ΚΟΙΛΙΑΣ: ΟΤΑΝ ΕΧΟΥΜΕ ΒΑΡΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ: 3^H ΗΜΕΡΑ, ΒΙΟΨΙΑ ΑΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

ΣΠΕΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ: 1^H ΗΜΕΡΑ

U/S ΚΑΡΔΙΑΣ: 1^H ΗΜΕΡΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:.....ΗΜΕΡΑ 2
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΟΡΘΟΥ.....
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΗΞΗ.....
ΣΦΙΞΕΙΣ.....
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ PO₂.....PCO₂.....PH.....BE.....

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΛΕΥΚΑ Χ10³μl τυπος
HCT% PCT: Χ10³μl

ΕΛΑΣΤΑΣΗ ΡΝΜ(1^Η, 3^Η και 5^Η ΗΜΕΡΑ)

ΑΜΥΛΑΣΗ U/L

ΣΑΚΧΑΡΟ mg/dl

AST

ALT

γGT

ALP

TBL

TPR

CRE

Ca

P

CRP

I N R

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ, PHOSPHOLIPASE-A2)

U/S ΚΟΙΛΙΑΣ:1^Η ΗΜΕΡΑ

CT ΚΟΙΛΙΑΣ: ΟΤΑΝ ΕΧΟΥΜΕ ΒΑΡΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ: 3^Η ΗΜΕΡΑ, ΒΙΟΨΙΑ ΑΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

ΣΠΕΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

U/S ΚΑΡΔΙΑΣ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:.....ΗΜΕΡΑ 3
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΟΡΘΟΥ.....
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΗΞΗ.....
ΣΦΙΞΕΙΣ.....
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ PO₂.....PCO₂.....PH.....BE.....

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΛΕΥΚΑ Χ10³/μl τυπος
HCT% PCT: Χ10³/μl

ΕΛΑΣΤΑΣΗ PNM(1^Η, 3^Η και 5^Η ΗΜΕΡΑ)

ΑΜΥΛΑΣΗ U/L

ΣΑΚΧΑΡΟ mg/dl

AST

ALT

γGT

ALP

TBL

TPR

CRE

Ca

P

CRP

I N R

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ, PHOSPHOLIPASE-A2)

U/S ΚΟΙΛΙΑΣ:1^Η ΗΜΕΡΑ

CT ΚΟΙΛΙΑΣ: ΟΤΑΝ ΕΧΟΥΜΕ ΒΑΡΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ: 3^Η ΗΜΕΡΑ, ΒΙΟΨΙΑ ΑΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

ΣΠΕΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

U/S ΚΑΡΔΙΑΣ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:.....**ΗΜΕΡΑ 4**
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΟΡΘΟΥ.....
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΗΞΗ.....
ΣΦΙΞΕΙΣ.....
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ PO₂.....**PCO₂**.....**PH**.....**BE**.....

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΛΕΥΚΑ Χ10³/μl τυπος
HCT% PCT: Χ10³/μl

ΕΛΑΣΤΑΣΗ ΡΝΜ(1^Η, 3^Η και 5^Η ΗΜΕΡΑ)

ΑΜΥΛΑΣΗ U/L

ΣΑΚΧΑΡΟ mg/dl

AST

ALT

γGT

ALP

TBL

TPR

CRE

Ca

P

CRP

I N R

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ, PHOSPHOLIPASE-A2)

U/S ΚΟΙΛΙΑΣ:1^Η ΗΜΕΡΑ

CT ΚΟΙΛΙΑΣ: ΟΤΑΝ ΕΧΟΥΜΕ ΒΑΡΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ: 3^Η ΗΜΕΡΑ, ΒΙΟΨΙΑ ΑΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

ΣΠΕΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

U/S ΚΑΡΔΙΑΣ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ:.....ΗΜΕΡΑ 5
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ ΟΡΘΟΥ.....
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΗΞΗ.....
ΣΦΙΞΕΙΣ.....
ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ PO₂.....PCO₂.....PH.....BE.....

ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΛΕΥΚΑ Χ10³/μl τυπος

HCT% PCT: Χ10³/μl

ΕΛΑΣΤΑΣΗ ΡΝΜ(1^Η, 3^Η και 5^Η ΗΜΕΡΑ)

ΑΜΥΛΑΣΗ U/L

ΣΑΚΧΑΡΟ mg/dl

AST

ALT

γGT

ALP

TBL

TPR

CRE

Ca

P

CRP

I N R

ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ, PHOSPHOLIPASE-A2)

U/S ΚΟΙΛΙΑΣ:1^Η ΗΜΕΡΑ

CT ΚΟΙΛΙΑΣ: ΟΤΑΝ ΕΧΟΥΜΕ ΒΑΡΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

ΓΑΣΤΡΟΣΚΟΠΗΣΗ: 3^Η ΗΜΕΡΑ, ΒΙΟΨΙΑ ΑΝΤΡΟΥ ΚΑΙ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

ΣΠΕΙΡΟΜΕΤΡΗΣΗ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

U/S ΚΑΡΔΙΑΣ: 1^Η ΗΜΕΡΑ

2. Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη

Κριτήρια Ranson

Κριτήρια βαρύτητας κατά Ranson

- Ηλικία > 55 years
- WBC > 16,000/mm³
- Γλυκόζη > 200 mg/dl
- LDH > 350 IU/L
- AST > 250 U/L

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών

- Μείωση του Hct > 10 vol %
- Αύξηση του BUN > 5 mg/dl
- Ca⁺⁺ <8 mg/dl
- PaO₂ < 60 mm Hg
- Έλλειψη βάσης > 4 mEq/L
- Απώλεια υγρών > 6 L

3. Κριτήρια Arache II

ΤΡΟΠΟΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΡΑΧΕ

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	HIGH ABNORMAL RANGE				0	LOW ABNORMAL RANGE			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Θερμοκρασία ορθού	≥41°	39°-40.9°		38.5°-38.9°	36° -38.4°	34°-35.9°	32°-33.9°	3° -31.9°	≤29.9°
Μέση αρτηριακή πίεση	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Καρδιακή συχνότητα		≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-50
≤ 39									
Συχνότητα αναπνοών/λmin	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FiO ₂ <0.5 record only PaO ₂					PO ₂ >70	PO ₂ 261-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ <55
Αρτηριακό pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Νάτριο	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Κάλιο	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Κρεατινίνη ορού	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Αιματοκρίτης	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Λευκά αιμοσφαίρια	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow Coma Score	<6(26)	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15 0				
Α Συνολικό σκόρ των 12 αυτόνομων μεταβλητών									
Ορός HCO ₂	≥52	41-51-9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

B Βαθμοί ανάλογα με την ηλικία	
Βαθμοί	Ηλικία
0	≤44
2	45-54
3	55-64
5	65-74
6	≥75

Γ Βαθμοί χρόνιας νόσου					
Μεταστατικό νεόπλασμα		6			
Αιματολογική κακοήθεια		10			
AIDS		17			
Χρόνια νόσος	Ηπατική	Αναπνευστική	Νεφρική	Καρδιακή	Ανοσοκαταστολή Προγραμματισμένη χειρουργική:2 Επείγουσα χειρουργική:5 Μη χειρουργική:54

APACHE-II SCORE

Άθροισμα A+B+Γ

Το άθροισμα των βαθμών, που δίνονται σε κάθε μεταβλητή, αποτελεί τον τελικό βαθμό του APACHE-II. Ο μέγιστος δυνατός αριθμός είναι 71.

Ο υπολογισμός της πιθανότητας νοσοκομειακής θνητότητας (Pr) γίνεται ως εξής:

Υπολογίζεται πρώτα το logit, βάση της εξίσωσης

$$\text{Logit} = 3.517 + (\text{APACHE-II score} \times 0.146) + (0.603 \times A) + C$$

A=0 ή 1. Λαμβάνει την τιμή 1 μόνο μετά από επείγον χειρουργείο

C=0,501 (Για την οξεία παγκρεατίτιδα ή σταθερά διαγνωστικής κατηγορίας)

Η πιθανότητα νοσοκομειακής θνητότητας (Pr) υπολογίζεται, στη συνέχεια, βάσει της εξίσωσης:

$$Pr = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}$$

Όπου e = 2.7182818

Όταν APACHE-II ≤ 8 κατά την διάρκεια τις πρώτες 24-48 ώρες ο ασθενής συνήθως επιβιώνει

4. Πίνακας κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη

	1 SEX	2 AGE	3 ΑΙΤΙΑ	4 RANSON	5 RANSON_4	6 APACHE1	7 APACHE2	8 APACHE9
1.	F	62,000	1,000	2,000	0,000	9,000	6,000	6,000
2.	M	67,000	2,000	2,000	1,000	10,000	12,000	8,000
3.	F	80,000	1,000	3,000	2,000	9,000	12,000	10,000
4.	F	76,000	1,000	3,000	0,000	9,000	10,000	10,000
5.	F	65,000	1,000	2,000	0,000	10,000	8,000	8,000
6.	F	61,000	3,000	2,000	2,000	11,000	9,000	9,000
7.	F	68,000	1,000	3,000	0,000	8,000	9,000	9,000
8.	F	85,000	1,000	4,000	1,000	15,000	12,000	12,000
9.	F	82,000	1,000	3,000	2,000	10,000	10,000	10,000
10.	F	40,000	1,000	3,000	3,000	12,000	10,000	10,000
11.	F	56,000	1,000	4,000	1,000	19,000	12,000	12,000
12.	M	67,000	3,000	3,000	3,000	13,000	10,000	16,000
13.	F	23,000	1,000	1,000	0,000	9,000	9,000	9,000
14.	F	60,000	1,000	3,000	1,000	10,000	8,000	8,000
15.	F	88,000	1,000	4,000	2,000	13,000	13,000	13,000
16.	F	64,000	1,000	3,000	1,000	13,000	12,000	15,000
17.	M	32,000	2,000	4,000	2,000	15,000	12,000	12,000
18.	F	67,000	2,000	3,000	1,000	11,000	10,000	10,000
19.	F	74,000	1,000	2,000	0,000	9,000	9,000	9,000
20.	F	67,000	1,000	4,000	3,000	14,000	12,000	10,000
21.	M	30,000	2,000	1,000	1,000	7,000	7,000	7,000
22.	M	80,000	1,000	2,000	4,000	13,000	18,000	18,000
23.	F	70,000	1,000	3,000	1,000	11,000	11,000	11,000
24.	F	21,000	1,000	1,000	0,000	5,000	8,000	5,000
25.	M	88,000	1,000	3,000	2,000	9,000	10,000	11,000
26.	F	73,000	1,000	4,000	1,000	9,000	10,000	8,000
27.	M	34,000	2,000	1,000	0,000	3,000	3,000	3,000
28.	F	77,000	1,000	3,000	1,000	17,000	14,000	6,000
29.	M	62,000	2,000	2,000	0,000	6,000	7,000	6,000
30.	M	52,000	3,000	1,000	1,000	7,000	6,000	4,000
31.	M	47,000	2,000	2,000	0,000	9,000	11,000	6,000
32.	M	46,000	2,000	1,000	2,000	7,000	6,000	5,000
33.	M	66,000	3,000	4,000	1,000	9,000	8,000	9,000
34.	F	48,000	1,000	2,000	0,000	8,000	8,000	5,000
35.	F	53,000	1,000	1,000	0,000	5,000	5,000	5,000
36.	F	69,000	1,000	2,000	1,000	5,000	5,000	5,000
37.	F	71,000	1,000	3,000	1,000	14,000	12,000	11,000
38.	F	70,000	3,000	3,000	4,000	18,000	22,000	16,000
39.	F	20,000	1,000	2,000	1,000	3,000	3,000	3,000
40.	F	44,000	1,000	1,000	0,000	3,000	3,000	3,000
41.	F	82,000	3,000	3,000	2,000	15,000	14,000	10,000

	9 BAPYTHTA	10 PNM1	11 PNM2	12 PNM3	13 CRP1	14 CRP2	15 CRP3
1.	1,000	56,500	50,000	14,000	12,000	56,000	50,000
2.	1,000	78,000	45,000	30,000	34,000	199,000	18,000
3.	2,000	200,000	164,000	96,000	34,000	91,000	50,000
4.	2,000	22,000	35,000	44,500	18,000	81,000	36,000
5.	1,000	64,000	59,000	62,000	67,000	81,000	36,000
6.	1,000	58,000	45,500	39,500	20,000	71,000	136,000
7.	2,000	123,000	94,000	310,500	20,000	113,000	108,000
8.	2,000	166,000	89,500	67,500	47,000	78,000	23,000
9.	2,000	193,000	76,000	45,000	29,000	55,000	14,000
10.	2,000	677,000	87,000	78,000	123,000	171,000	80,000
11.	2,000	480,000	440,000	72,000	108,000	147,000	113,000
12.	2,000	82,000	745,500	178,000	28,000	340,000	183,000
13.	1,000	68,000	47,000	76,000	13,000	24,000	17,000
14.	2,000	149,000	280,000	179,000	30,000	165,000	124,000
15.	2,000	155,000	76,500	64,000	51,000	152,000	119,000
16.	2,000	45,000	165,000	125,000	17,000	372,000	136,000
17.	2,000	66,500	123,000	565,500	42,000	81,000	30,000
18.	2,000	125,000	100,000	42,000	79,000	119,000	47,000
19.	1,000	83,000	52,000	52,500	78,000	123,000	30,000
20.	2,000	268,000	248,000	265,000	10,000	335,000	220,000
21.	1,000	63,500	22,000	34,000	13,000	100,000	40,000
22.	2,000	116,000	97,000	94,000	38,000	180,000	105,000
23.	2,000	82,500	120,000	213,000	25,000	84,000	57,000
24.	1,000	82,000	40,000	78,500	20,000	111,000	86,000
25.	2,000	79,000	82,000	85,000	14,000	145,000	45,000
26.	2,000	150,000	208,000	26,500	10,000	161,000	75,000
27.	1,000	36,000	25,500	11,500	16,000	30,000	13,000
28.	2,000	172,000	71,000	34,500	42,000	101,000	121,000
29.	1,000	125,500	59,000	43,000	49,000	58,000	19,000
30.	1,000	44,500	46,000	23,000	27,000	48,000	10,000
31.	1,000	65,000	100,000	98,000	100,000	195,000	95,000
32.	1,000	106,000	76,000	53,000	20,000	267,000	104,000
33.	2,000	193,500	166,500	105,000	310,000	325,000	133,000
34.	1,000	292,000	156,000	76,000	7,000	12,000	11,000
35.	1,000	47,000	14,500	22,000	17,000	57,000	10,000
36.	1,000	66,500	45,000	33,500	29,000	28,000	10,000
37.	2,000	125,000	100,000	100,000	72,000	250,000	180,000
38.	2,000	45,000	35,000	35,000	22,000	37,000	9,000
39.	1,000	57,500	67,500	67,500	25,000	50,000	28,000
40.	1,000	76,000	30,500	30,500	58,000	68,000	38,000
41.	2,000	213,500	185,000	185,000	156,000	256,000	145,000

	16 AMS1	17 AMS2	18 AMS3	19 AST1	20 AST2	21 AST3	22 LDH
1.	1820,000	130,000	100,000	275,000	55,000	50,000	365,000
2.	501,000	300,000	209,000	382,000	59,000	28,000	392,000
3.	1067,000	630,000	54,000	48,000	20,000	28,000	280,000
4.	1070,000	81,000	51,000	48,000	14,000	14,000	350,000
5.	1200,000	190,000	20,000	136,000	126,000	89,000	322,000
6.	3800,000	208,000	87,000	19,000	19,000	18,000	438,000
7.	3100,000	317,000	118,000	460,000	166,000	27,000	350,000
8.	252,000	108,000	48,000	463,000	117,000	51,000	3000,000
9.	538,000	42,000	44,000	415,000	89,000	32,000	770,000
10.	3061,000	189,000	100,000	600,000	290,000	145,000	451,000
11.	1061,000	89,000	100,000	298,000	168,000	87,000	525,000
12.	1760,000	520,000	48,000	57,000	38,000	24,000	300,000
13.	236,000	62,000	97,000	73,000	27,000	176,000	150,000
14.	2590,000	129,000	46,000	233,000	33,000	26,000	150,000
15.	1246,000	249,000	121,000	208,000	51,000	25,000	678,000
16.	1959,000	99,000	48,000	335,000	84,000	37,000	250,000
17.	2950,000	77,000	72,000	193,000	72,000	32,000	300,000
18.	238,000	24,000	34,000	120,000	48,000	20,000	300,000
19.	1167,000	58,000	60,000	235,000	44,000	17,000	350,000
20.	4290,000	1127,000	255,000	79,000	42,000	40,000	890,000
21.	1677,000	291,000	294,000	14,000	15,000	24,000	400,000
22.	3300,000	402,000	147,000	97,000	23,000	24,000	641,000
23.	2160,000	150,000	96,000	30,000	24,000	23,000	395,000
24.	1460,000	477,000	46,000	63,000	26,000	29,000	391,000
25.	1816,000	43,000	63,000	235,000	66,000	41,000	402,000
26.	2600,000	370,000	21,000	190,000	141,000	175,000	1800,000
27.	1104,000	283,000	60,000	19,000	21,000	15,000	440,000
28.	2072,000	56,000	42,000	381,000	40,000	14,000	250,000
29.	565,000	201,000	137,000	91,000	32,000	41,000	471,000
30.	285,000	82,000	76,000	50,000	23,000	21,000	225,000
31.	879,000	147,000	99,000	75,000	60,000	39,000	400,000
32.	1060,000	1821,000	126,000	37,000	56,000	57,000	429,000
33.	980,000	34,000	47,000	82,000	46,000	77,000	300,000
34.	1440,000	73,000	38,000	425,000	68,000	51,000	788,000
35.	1043,000	395,000	77,000	57,000	22,000	20,000	220,000
36.	386,000	66,000	72,000	82,000	37,000	44,000	483,000
37.	380,000	66,000	72,000	39,000	28,000	38,000	478,000
38.	339,000	76,000	180,000	458,000	169,000	21,000	967,000
39.	1283,000	279,000	279,000	546,000	49,000	25,000	1114,000
40.	734,000	101,000	101,000	319,000	50,000	24,000	150,000
41.	104,000	37,000	37,000	178,000	183,000	48,000	640,000