

Egyetemi Doktori (Ph. D.) Értekezés

**Az akut necrotisáló pancreatitis
modern, komplex kezelése**

Írta: Dr. Szentkereszty Zsolt

Témavezető: Prof. Dr. Sápy Péter egyetemi tanár

Debreceni Egyetem

Orvos-és Egészségtudományi Centrum

II. Sz. Sebészeti Klinika

2003.

Tartalom

1. Bevezetés	3
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Az akut necrotizáló pancreatitis fogalma, kritériuma, pathológiája	5
2.2. Etiológia	7
2.3. Pathomechanizmus	10
2.4.. Klasszifikáció	13
2.5. Diagnózis	15
2.6. Súlyosság és prognózis megítélése	18
2.7. Konzervatív kezelés	22
2.8. Korai enterális táplálás	23
2.9. Antibiotikum profilaxis	25
2.10. Percutan peripancreaticus drainage	27
2.11. Műtéti kezelés	29
2.12. A biliaris eredetű akut necrotizáló pancreatitis kezelése	33
2.13. Sebészi kezelést igénylő szövődmények és azok kezelése	34
2.14. A kezelés korai eredményei	40
2.15. A kezelés késői eredményei, Quality of life	41
3. Célkitűzések	42
4. Betegek és módszer	43
4.1. Nem-és kor szerinti megoszlás	43
4.2. Etiológia	45
4.3. Kísérő betegségek	47
4.4. Diagnózis	49

4.5. Konzervatív kezelés	52
4.6. Naso-jejunalis táplálás	55
4.7. Percutan peripancreaticus folyadékgyülem drainage	58
4.8. Biliaris eredetű pancreas necrosis kezelése	61
4.9. Műtéti kezelés	63
5. Eredmények	69
5.1. Korai eredmények	69
5.2. A korai eredmények összehasonlító vizsgálata	77
5.3. Késői eredmények - quality of life	83
6. Megbeszélés	88
7. Az eredmények klinikai alkalmazhatósága, ajánlása	99
8. A Ph.D értekezés új megállapításai	101
9. Összefoglalás	102
10. Rövidítések	104
11. Irodalom	106
12. Köszönetnyilvánítás	122

1. Bevezetés

Az akut pancreatitis incidenciája Magyarországon 10-50/100 000/év (122). A súlyos lefolyású necrotizáló pancreatitis az eseteknek csupán 10-25%-ában alakul ki (11, 14, 31, 35, 69, 124, 136, 146, 152). Az enyhe pancreatitisek konzervatív kezelésre általában nyomtalanul gyógyulnak, azonban súlyos esetek kezelésében napjainkban is számos a megválaszolatlan kérdés. Nem pontosan ismert a pathomechanizmus, nem tudjuk, hogy miért csak egyes esetekben alakul ki a cascade-szerűen létrejövő necrosis. A betegség kialakulását nem tudják befolyásolni, csupán a kialakult necrosist és/vagy annak szövődményeit lehetséges kezelni. A betegség kezelésével kapcsolatban is sok a megválaszolatlan kérdés. Egy ilyen súlyos betegség vizsgálata közben nem tekinthető etikusnak minden randomizált prospektív vizsgálat, hiszen az bizonyos esetekben a beteg életébe kerülhet. Az utóbbi években azonban kikristályosodni látszik a kezelés néhány fő vonala. A vizsgálatok fókuszába került a pancreas necrosis és annak felülfertőződésének a jelentősége. A supportív kezelés elvei mellett előtérbe került az enterális táplálás, az antibiotikum profilaxis kérdése, az intervenciós beavatkozások helyének meghatározása, a műtéti indikáció és a műtét típusának kérdése. A kezelés hatékonyságának le mérésére egyre többen alkalmazzák a különböző „quality of life” méréseket.

Magyarországi viszonylatban feltétlenül szükséges lenne egy jól alkalmazható vizsgálati és kezelési protokoll létrehozása, mely segítséget

nyújtana a sebész, intenzív terapeuta, radiológus alkotta team hatékony együttműködéséhez.

Ph.D. értekezésemben e kérdések kritikai elemzése és a DEOEC II. sz. Sebészeti Klinikán kezelt betegek kezelési eredményeit értékelve kívánok következtetéseket levonni és hozzájárulni a helyes kezelés megválasztásához.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az akut necrotizáló pancreatitis fogalma, kritériuma, pathológiája

Az akut necrotizáló pancreatitisben jellegzetes pathológiai elváltozások észlelhetők. A makroszkópos képre a hasnyálmirigy állományának elhalása, roncsolódása, bevérvése jellemző, mely lehet focalis és diffus, leggyakrabban a széli területeket érinti. A teljes pancreas elhalás ritka és többnyire fatális kimenetelű (7, 11, 18, 31, 93, 124, 153). Nem ritkán a pancreas-vezeték dysruptioja is kialakulhat. Gyakran a peripancreaticus területekben akut folyadékgyülemek alakulhatnak ki (18). A folyamatot a pancreas környéki zsírban, a mesenteriumban, vagy a hasfali zsírban Ca-szappan képződés kísérheti (93, 153). A necrosis általában a veseág és a retroperitoneum felé terjed, elérheti a peritoneumot és betörhet a hasüregbe is (5, 11, 14, 42,).

Az oedemas, gyulladt, necroticus pancreas nyomhatja a nyombelet, a gyomrot és a haránt vastagbelet. Arrodálva a környező arteriákat és vénákat masszív vérzést okozhat (148, 153). A folyamat eredményeként megemésztődhet a környező szervek - gyomor, nyombél, vastagbél, epehólyag - fala is (11, 153). A másodlagos felülfertőződés következtében kiterjedt gennyedések, később körülírt tályogok alakulhatnak ki. A steril necrosis területén később pseudocysták jöhetnek létre (11, 18, 93, 153). A hasüregbe ömlő pancreas-nedv és szövettörmelékek peritonitist okozhatnak (93, 153). Súlyos esetekben hypovolaemias shock, paralyticus ileus, septic-toxicus tünetek, ARDS, akut veseelégtelenség, DIC, a Ca felhasználódás okozta

hypocalcaemia miatt tetania, a szigetsejtek necrosis miatt diabetes mellitus alakulhat ki (11, 93, 153).

Szövettanilag a hasnyálmirigy területén és annak környékén kifejezett parenchyma és zsír-necrosis jellemző, melyeket gyakran vérzéses területek tarkítanak. Az erek környékén gyulladásos invasio figyelhető meg. A felismerhetetlenségig degenerált acinusokat PMN sejtek, leukocyták, macrophagok és plasmocyták árasztják el. Az érfalak degenerációja, az erythrocyták és a thrombocyták extravascularis megjelenése és fibrinkicsapódás figyelhető meg. Gyakori a thrombusképződés (18, 93, 153).

2.2. Etilologia

Mind az oedemás mind a necrotisáló pancreatitis etiológiájában számos tényező szerepelhet. E tényezők közül sokszor egyszerre több is kimutatható. Az okokat két csoportra oszthatjuk úgy, mint az acinus sejteket károsítók és a ductus nyomásfokozódást okozók.

Az első csoportba tartozó, és egyben a leggyakoribb ok a nagy mennyiségű alkoholfogyasztás. Az alkohol az acinus sejtek direkt károsítása és az Oddi-féle sphincter görcse miatti ductalis nyomásfokozódás révén okozhat pancreatitist. Az alkoholos eredetű pancreatitisek 7,6-46,3%-a súlyos lefolyású (49, 93, 116, 122).

Az ANP miatt kezelt betegek között az alkoholos eredet gyakorisága 35-80%. Magyarországon az alkoholfogyasztás etiológiai szerepe nagyobb, mint Európa más részein és Amerikában (25, 44, 82, 116, 139) (I. táblázat).

Különböző vírusok (Mumps, Coxsackie B, Echo, Cytomegalo, Hepatitis B) szintén az acinus sejtek közvetlen károsítása révén okozhatnak pancreatitist (93, 122, 153).

A hasnyálmirigyet tompa hasi sérülések, vagy sebészi beavatkozások során ért trauma régóta ismert oka a pancreatitisnek. A baleset okozta pancreas necrosis ritka, mintegy 3,6-7% ban igazolható (54, 82, 139, 193).

A különböző okok miatt kialakult hypercalcaemiákban a hasnyálmirigy gyulladás gyakoribb (93, 122, 153).

A gyógyszerek közül az Azathioprin, a Hydrochlorothiazid, egyes ösztrogének, a Furosemid, és a tetraciklinek a legismertebbek, melyek akut pancreatitist okozhatnak (122).

Hyperlipidaemiában a hajszálerekben megakadt chylomicronok a hasnyálmirigy keringését rontják, másrészt a trigliceridek lebontásakor felszabaduló toxikus zsírsavak endothel károsító hatásuk révén okoznak pancreatitist (122).

A különböző okok (pl. malignus hypertonia, vasoconstrictor hatású szerek, vasculitisek stb.) miatt kialakult localis, a pancreas szöveteket érintő ischemia szintén pancreatitist válthat ki (122).

A második csoportba tartozó, ductalis nyomásfokozódást okozó etiológiai faktorok közül, az egyik leggyakoribb az epekövesség. Epeköves eredet a pancreatitisek 29-55%-ában mutatható ki és az 50-70 éves nők körében a leggyakoribb. A biliaris pancreatitisek mintegy 5,4-28%-a a súlyos, necrosissal járó forma. Acut necrotisáló pancreatitisben kórokként mintegy 19,5-44%-ban szerepel (25, 44, 49, 82, 116, 139, 152).

A papillába ékelt kő intrapancreaticus nyomásfokozódást és eperefluxot okozhat. E két tényező együttese jelentős oki tényezője az akut pancreatitis kialakulásának. Biliaris pancreatitisre hajlamosító tényező a sok, apró kő, a vastagabb ductus cysticus és choledochus, a fokozott pancreatobiliaris szög és a choledochus, valamint a pancreas vezeték duodenumba való közös beszájadzása (49, 93, 122, 152, 153).

A pancreas fejben és a papilla környékén kialakult tumor okozta obstructio pancreatitist válthat ki (122, 153).

A pancreas divisum anatómiai sajátossága révén hajlamosít a hasnyálmirigy gyulladás kialakulására (122).

Oddi-féle sphincter oedemának egyik leggyakoribb oka az ERCP és az részleges EST, mely a pancreas nedv elfolyását akadályozza, és ennek révén okozhat pancreatitist (122).

Az Oddi-féle sphincter görcsét tömény alkoholos italok fogyasztása is okozhatja, és az általa okozott nyomásfokozódás pancreatitist válthat ki (93, 122).

A leggyakoribb etiológiai faktorokat néhány közlemény alapján az I. táblázatban tüntettem fel.

I. táblázat Az akut pancreatitis etiológiája

Etiologia/Szerző	Alkohol	Epekövesség	Trauma	ERCP	Ismeretlen	egyéb
Kasperk (82)	35%	55%	4%	-	6%	-
Függer (54)	39%	31%	7%	-	11%	12%
Farkas1998 (44)	65%	19,5%	-	-	9%	6,5%
Büchler (25)	37%	44%	-	-	19%	-

2.3. Pathomechanizmus

Az ANP pathomechanizmusa mai napig sem teljesen tisztázott. Nem tudni, hogy miért alakul ki egyes esetekben csak enyhe lefolyású oedemás, és más esetekben gyakran halálos kimenetelű súlyos, kiterjedt nekrozissal járó forma.

Az „önemésztődési elmélet” szerint a betegség lényege a mirigyállomány önemésztődése, melynek feltételezett oka az, hogy az emésztőenzimek - legfőképpen a trypsinogen-trypsin rendszer - nem a nyombélben aktiválódnak, hanem a mirigyállományban, mielőtt azt elhagynák. Az önemésztődés, elindításában valószínűleg a ductus sejteinek membránkárosodása játszik jelentős szerepet. Minden olyan tényező, mely felborítja a pancreas sejteinek önemésztődés elleni védelmét, a folyamat beindulását idézheti elő (49, 86, 93, 144, 153, 160).

Biliáris eredetű pancreatitisben az epekő által okozott ductalis nyomásfokozódás károsíthatja a ductusok membrán barrier funkcióját, megbonthatja a védekező rendszer egyensúlyát és elindítja az önemésztődést (49, 93, 106, 152, 153).

Az alkohol a ductus membrán sejteinek cholecystokininnel szembeni érzékenységét fokozza és károsítja az acinus sejtekben a zymogén granulumok membránját, továbbá csökkenti az acinus sejtek trypsin inhibitor termelését. A trypsinogen és trypsinogen aktiváló faktorok emelkedett szintje is kimutatható. Az említett hatások és faktorok miatt a zymogén granulumokból felszabadulhat az aktivált trypsin, és önemésztődést okozhat (53, 86, 93, 106, 160).

A hámkárosodással egyidőben a necrotisált sejtekből és az elhalt sejtek eltakarítását végző phagocytákból toxikus szabad oxygen gyökök (OFR) szabadulnak fel, melyek tovább fokozzák a szöveti károsodást és elősegítik a sejtaktivációt (131, 133, 144, 160).

A sejtelhalással párhuzamosan megkezdődik a monocyták, macrophagok és neutrophil granulocyták migrációja a hasnyálmirigy területére (41, 61, 144, 160). E sejtek aktiválódásával elindul a különböző cytokinek (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, INF-ok, PAF, colonia stimulálók, CICAM-1) sokaságának termelődése (41, 48, 53, 86, 106, 133, 144, 160). A nagy mennyiségben felszabaduló cytokinek, mediátorok, NO és vasoaktív anyagok részben lokális, részben a vérpályán és nyirokkeringésen keresztül általános hatásokat fejtenek ki (2, 41, 48, 49, 83, 93, 106, 133, 153, 160). A NO legfontosabb hatása az erek permeabilitására van (2, 86, 133). A PAF helyileg hatva még tovább rontja az ödémás, ischaemiás pancreas keringését (41, 86, 106, 133, 160).

Az ANP kialakulásában úgy tűnik, a lassult microcirculációnak is jelentős szerepe van (2, 14, 41, 49, 86, 88, 90, 133, 160).

A más szervekhez eljutó vasoaktív anyagok, cytokinek felelősek az egész szervezetet érintő gyulladásos folyamat, a SIRS és a különböző szerveket érintő működési elégtelenség, a MOF kialakulásában (41, 101, 111, 133, 144, 160). A hypovolaemiás shockra vezethető vissza a veseelégtelenség kialakulása (41, 122). A gyakori DIC is a felszabaduló mediátorok hatására kialakult coagulopathia (41, 93, 101, 133, 153). A súlyos ANP gyakori szövődménye, az ARDS egyik oka feltételezhetően alveolaris microvascularis thrombosisok kialakulása. A betegség során nagy mennyiségben jelenlévő lecitinase az

alveolaris surfactan fő alkotórészének, a lecitinnek a lebontásához és az alveolusok súlyos károsodásához vezet (61).

A fentiekből látszik, hogy az ANP nem csupán egy szerv lokális gyulladásos folyamata, hanem az egész szervezetet érintő súlyos általános folyamat, mely számos életfontosságú szerv működését károsítva hozza létre a súlyos, gyakran letális kimenetelű sokszervi elégtelenséget.

Az általános, több szervet is érintő klinikai megnyilvánulásokban jelentős szerepet tulajdonítanak az endotoxinok keringésbe jutásának is. A bélrendszerből felszabaduló bakteriális endotoxinok SIRS-t, shockot és ennek talaján kialakuló ARDS-t és veseelégtelenséget okozhatnak (22, 86, 133, 160). Az endotoxin felszabadulás oka valószínűleg a splanchnikus terület hypoperfúziója talaján kialakult bélnyálkahártya sérülés (90, 160). Necrotizáló pancreatitisben a keringésben magasabb az endotoxin és az endotoxin ellenes IgM szint, mint oedemas pancreatitisben (22).

A pathomechanizmus ismeretében lehetőség nyílhat arra, hogy a necrosis illetve a szövődmények kialakulását az egyes fázisokban célzottan lehessen blokkolni (61). Az egyik ilyen lehetőség az inflammatoricus cytokin szintézist csökkentő és a lipopolysacharidok (LPS) indukálta TNF szintézist gátló, kimutatottan jó hatású pentoxiphyllin és a lexipafant melynek klinikai alkalmazása is elfogadott (43, 44, 45, 63, 64, 65, 74, 88, 104, 105, 111, 160). Kísérletesen az IL-1, a PAF és a TNF α antagonisták és az IL-10 csökkentik az akut pancreatitis súlyosságát, az endothelin receptor blokkoló (ET-RA-LU-135252) szer fokozza a szervezetben a microcirculációt, mely a betegség klinikai lefolyására kedvező hatással van (48, 53, 88, 152).

2.4. Klasszifikáció

A korábbi (marseille-i) klasszifikációk morfológiai alapon különítették el az akut pancreatitis megjelenési formáit, melyek nem álltak rendelkezésre a betegség kezdetén. Napjainkban az „Atlantai Klasszifikáció” a legelfogadottabb, mely klinikai tüneteken és vizsgálatokon alapszik.

Az 1992-ben Atlantában tartott nemzetközi akut pancreatitis symposiumon a betegség kritériumait és definícióit határozták meg. E klasszifikáció szerint megkülönböztetnek enyhe és súlyos akut pancreatitist. Súlyos a pancreatitis, ha más szervi elégtelenséggel és/vagy localis szövődménnyel, pl. necrosis, tályog, pseudocysta jelenlétével társul. Amennyiben a Ranson score 3, vagy ennél több és/vagy az APACHE-II pontérték 8, vagy ennél nagyobb, a pancreatitis súlyos. A szervi elégtelenségek (shock, ARDS, vese, gastrointestinalis vérzés, DIC) kritériumait is pontosan meghatározták (18).

A localis szövődmények meghatározása döntő jelentőségű volt, mert ezek elnevezése nem volt egységes. A klasszifikáció értelmében megkülönböztettek akut folyadékgyülemet, hasnyálmirigy elhalást, akut áltömlőt és hasnyálmirigy tályogot (7, 11, 18, 31, 111, 124.).

Akut folyadékgyülem a betegség korai stádiumában a peripancreaticus területeken jelenik meg és soha nincs fala, határát csak az anatómiai képletek alkotják (7, 11, 18, 31, 124).

A pancreas necrosis focalis, vagy diffus szövetelhalás a pancreas területén és gyakran kíséri peripancreaticus zsírelhalás. A pancreas necrosis

kritériuma, hogy a kontraszt-CT vizsgálatkor a nem halmozó terület nagyobb legyen mint 3 cm, vagy a hasnyálmirigy állományának 30%-át meghaladja (7, 11, 18, 31).

A steril és fertőzött necrosis elkülönítése a vékony-tű aspiráció (FNA) segítségével lehetséges (7, 17, 18, 19, 24, 25, 31, 44, 58, 69, 81, 98, 108, 113, 124, 125, 152, 168).

Acut pseudocysta az olyan pancreas-nedvet tartalmazó folyadékgyülem, melynek határozott fibrosus, vagy granulációs fala van. Általában a mindig igazolható acut pancreatitis kezdetétől számított 4 hétnél később jelenik meg és nem azonos a chronikus pancreatitis talaján kialakult pseudocystával (7, 11, 18, 31, 124).

A hasnyálmirigy tályog a hasüregben, általában a pancreas közelében elhelyezkedő körülírt gennygyülem, melyben nem vagy csak kevés necrosis van. Az acut pancreatitis itt is mindig kimutatható a kórelőzményben. Általában a betegség kezdetétől több mint 4 hét után jelentkezik (7, 11, 18, 31).

2.5. Diagnózis

Mivel értekezésem célja a necrotizáló pancreatitis elemzése, ezért a klinikailag enyhe lefolyású pancreatitis diagnosztikai lehetőségeit csak érintőlegesen ismertetem.

A klinikai tünetek közül a legjellegzetesebb az epigastriálisan vagy köldök körül jelentkező, a hátba sugárzó erős görcsös fájdalom, mely az esetek közel 95%-ban fordul elő. A másik leggyakoribb, mintegy 85%-ban előforduló tünet a hányinger és a hányás. Az akut pancreatitis miatt kezelt betegek közel 60%-ánál jelentkezik hőemelkedés, vagy láz. Tachycardia és hypotensio 40%-ban észlelhető. Ritkábban előforduló tünetek a paralyticus ileus tünetegyüttese, a mellkasi folyadékgyülem okozta fulladás, enyhe sárgaság. A Cullen és a Gray-Turner tünet a lumbalis, illetve a periumbilicalis régióban jelentkező ecchymosis a súlyosabb esetekre jellemző (7, 11, 18, 122). E tüneteket súlyosabb esetekben ARDS, veseelégtelenség, MOF és SIRS tünetei kísérhetik (7)

E jellegzetes klinikai képet az esetek közel 80%-ában a serum amylase, lipase és elastase szint emelkedése kíséri (11, 53, 94, 96, 122). A fehérvérsejt szám és a C-reactív protein (CRP) szint erősebb emelkedése, a haematocrit érték emelkedése általában a súlyosabb eseteket kíséri (10, 95).

A képalkotó vizsgálatok közül a pancreas UH vizsgálata csak közel 60-70%-ban értékelhető a belek gázossága és a betegek gyakori elhízottsága miatt (122). Az esetek jelentős részében a vizsgálat kimutatja a hasnyálmirigy megnagyobbodását, oedemáját, focalis eltérést jelezhet a pancreas területén, igazolja a peripancreaticus folyadékgyülemet, tályogot és felvetheti a pancreas

necrosis lehetőségét (31). Segítségével kimutatható az epekő betegség, mint etiológiai faktor és a cholecystitis okozta epehólyag elváltozások (31, 49, 122). Az intervenciós beavatkozások, pl. FNA ultrahang vezérelve is jól kivitelezhető (1, 31).

A mellkas Rtg vizsgálaton megjelenő Fleischner-féle atelectasiás csík és a natív has röntgenfelvételen látható izolált duodenum, illetve colon transversum gázosság (sentinel loop), csak indirekt jeleknek tekinthetők (122).

További diagnosztikus lépéseket csak a súlyosabb esetekben kell tenni (31). A $\text{TNF}\alpha$, az IL-6, a TAP és a CRP emelkedése jól jellemzik a pancreas necrosis megjelenését és súlyosságát (11, 18, 53, 122).

A súlyos eseteknek ki kell zárni, vagy igazolni kell a necrosist. Ennek azért van jelentősége, mert a necrotizáló pancreatitis kezelése sokkal összetettebb feladat és speciális kezelési módszereket igényel (10, 17, 53).

A CT vizsgálat indokolt abban az esetben, ha a diagnózis bizonytalan, vagy ha a Ranson pontérték nagyobb, mint 3 és/vagy az APACHE-II pontérték több, mint 8, vagy ha súlyos klinikai tünetekkel járó pancreatitist hyperamylasaemia, leukocytosis, hasi distensio és láz kíséri, vagy ha a beteg állapota a konzervatív kezelésre 72 órán belül nem javul, vagy ha átmeneti javulás után valamilyen szövődmény alakul ki (17, 31, 146). Lankisch szerint a haemoconcentratio hiánya kizárja a pancreas-elhalás lehetőségét, ezért ilyen esetekben nem kell CT vizsgálatot végezni (10, 95).

A necrosis kimutatására ma egyöntetűen a kontrasztos CT vizsgálat, mint „gold standard” a javasolt módszer. A vizsgálat találati pontossága megközelíti a 100%-ot. Az elhalt pancreas szövet nem dúsítja a kontrasztanyagot, így alkalmas

a necrosis jelenlétének, nagyságának és elhelyezkedésének kimutatására (7, 11, 17, 18, 19, 25, 31, 51, 68, 73, 81, 122, 124, 170). A vizsgálattal igazolni lehet a peripancreaticus terekben elhelyezkedő folyadékgyülemet is. Az észlelt folyadékgyülem tartalmának megítélésére azonban a CT nem igazán alkalmas, erre az UH és az MR vizsgálat jobban használható (7, 31, 68, 122, 124, 170). A kontrasztanyag a korábbi feltételezésekkel szemben nem fokozza a pancreatitis súlyosságát, és nem növeli a szövődmények számát (7, 31, 73).

Az MR vizsgálat helye pancreas-necrosisban még vitatott, rutinszerűen nem alkalmazzák. Előnye a nagyobb felbontóképesség és az, hogy nem jár sugárterheléssel. Az MR vizsgálat egyik fő indikációja, ha valamely okból el akarjuk kerülni a kontrasztanyag adását (18, 31, 68, 73, 74, 122).

A pancreas-necrosisok szövődményei közül komoly terápiás konzekvenciája miatt az infectio kimutatása a legfontosabb. Erre utaló klinikai tünetek a hidegrázás, a magas láz, septicus lázmenet. Az emelkedett procalcitonin (PCT) és CRP szint a fertőzés gyanújele lehet (11, 102, 113, 118, 168). Infectiót valószínűsít az ismételt CT vizsgálatkor a necrosis területén, illetve környezetében látható gázbuborékok jelenléte (7, 31, 98, 124).

Az intervenciós lehetőségek közül a finomtű aspiráció jelentősége a legnagyobb a fertőzött necrosis és a pancreas tályog kimutatásában (7, 11, 18, 19, 24, 25, 31, 44, 58, 69, 111, 113, 124, 125, 136, 152, 168, 170).

A hasnyálmirigyben és hasban kialakult tályogok kimutatásában, megkeresésében nagy jelentősége van a leukocyta scintigraphiának (123, 159).

2.6. Súlyosság és prognózis megítélése

Az akut pancreatitis miatt kezelt betegek elenyésző részénél alakul ki súlyos pancreas-necrosis. A diagnosztikai és kezelési taktika kialakításához elengedhetetlenül szükséges a betegség súlyosságának, prognózisának meghatározása (18, 53). A számtalan faktor és score rendszer közül csupán a fontosabb és leggyakrabban használt prognosztikai score rendszereket és faktorokat ismertetem.

A két leggyakrabban használt prognosztikai score rendszer a Ranson és az APACHE-II pontrendszer (7, 11, 24, 81, 84, 96, 111, 152, 170). Mindkét módszer több paramétert mér, az ezeknél észlelt eltéréseket pontozza és összegezi. Az APACHE-II rendszer és a Ranson kritériumok az II-III. táblázatban láthatók.

II. táblázat Az APACHE-II pontrendszer és annak értelmezése

Élettani változó/ pontszám	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Testhőmérséklet- $^{\circ}\text{C}$	≥ 41	40,9	-	38,5-39	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	$\leq 29,9$
Átl. art. nyomás (Hgmm)	≥ 160	130-159	110-129	-	70-109	-	50-69	-	≤ 49
Pulzusszám	≥ 180	140-179	110-139	-	70-109	-	55-69	40-54	≤ 39
Légzésszám	≥ 50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	≤ 5
Oxygenizáció PaO_2	≥ 500	350-499	200-349	-	71-199	61-70	-	55-60	< 55
Artériás PH	$\geq 7,7$	7,6-7,69	-	7,5-7,59	7,3-7,49	-	7,25-7,3	7,15-7,2	$< 7,15$
Serum Na (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	≤ 110
Serum Kalium (mmol/l)	≥ 7	6-6,9	-	5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9	-	$< 2,5$
Serum kreatinin (mg/dl) (Ac. ren. Insuff. esetén dupla pontszám)	$\geq 3,5$	2-3,4	1,5-1,9	-	0,6-1,4	-	$< 0,6$	-	-
Haematocrit (%)	≥ 60	-	50-59,9	46-49,9	30-45,9	-	20-29,9	-	< 20
Fehérvérsajt szám (mm^3)	≥ 40	-	20-39,9	15-19,9	3-14,9	-	1-2,9	-	< 1

APACHE-II. pontszám= teljes akut élettani pontszám + életkorral járó pontszám
+ krónikus betegség pontszám

III. táblázat Ranson kritériumok és azok értékelése

Ranson kritériumok felvételnél		Ranson kritériumok 48 óra elteltével	
Kor	>55 év	Haematocrit csökkenés	>10%
Fehérvérsejt szám	>16 mm ³	BUN érték növekedés	>5 mg/dl
Vércukor	>12 mmol/l	Serum Calcium	< 8 mg/dl
Serum LDH	>300 IU/l	Arterias PO ₂	<60 Hgmm
Serum GOT (AST)	>300 IU/l	Basis deficit	>4 mEq/l
		Becsült folyadékvesztés	>6 l

Valamennyi kritérium 1-1 pontot jelent, ezek összege a Ranson pontérték

Az atlantai konszenzus értelmében súlyosak és pancreas-necrosisra gyanúsak azok az esetek, akiknél a Ranson pont érték 3, vagy annál nagyobb és/vagy az APACHE-II pontérték 7, vagy ennél nagyobb (17, 18, 84, 96, 136). Az APACHE-II score a betegség bármely időpontjában számítható, míg a Ranson pontérték csak 48 óra elteltével (18). E két rendszer jól korrelál a betegség súlyosságával, morbiditásával és mortalitásával (84, 96, 146, 170). E többtényezős pontrendszereknek hátránya a nehézkes alkalmazás. A Larvin által közölt metaanalízisben a Ranson és az APACHE-II score rendszer specificitása 77%/76-84%, sensitivitása 75%/76-84% volt (96).

Más egytényezős prognosztikai faktorok szintén képesek jellemezni a betegség súlyosságát és valószínűsíteni a necrosis, illetve valamely szövődmény kialakulását.

A CT vizsgálat alapján kialakított „CT súlyossági index” egy 10 pontos rendszer, mely a morfológiai elváltozásokon, illetve a necrosis nagyságán alapul. A CTSI jól jellemzi a betegség súlyosságát, magasabb értékek esetén gyakrabban jelennek meg szeptikus szövődmények, gyakoribb a MOF

kialakulása, többször kell műtétet végezni, hosszabb az ápolási idő, és nagyobb a halálozás (7, 19, 24, 25, 51, 68, 77, 81, 111, 146, 166, 170). A módszer valószínűsíti a műtétet, de önmagában nem alkalmas a műtéti indikáció megállapítására (19, 24, 25).

A serum amylase szint emelkedése nincs összefüggésben a betegség súlyosságával, a betegek közel 20%-ánál elmaradhat (53, 94, 96).

A CRP szint emelkedése jól jellemzi a betegség súlyosságát (7, 10, 12, 25, 41, 53, 86, 96, 111, 152). A vizsgálat 53-80%-os sensitivitást és 55-76%-os specificitást mutat (53, 96). Megközelíti a Ranson és az APACHE-II pontrendszer hatékonyságát, ezáltal jól használható a necrosis ill. a szövődmények kialakulásának prognosztizálására (96).

A haemoconcentráció ANP-re vonatkozó sensitivitása (72-74%) megközelíti a csak 48 óra eltelte után számolható Ranson score érzékenységét és negatív prediktív értékét, és jól korrelál a CTSI-szel is (10, 95).

A vizeletben mért trypsinogen activator peptide (TAP) érzékenyen változik a pancreatitis súlyosságával. A haemoconcentrációhoz hasonlóan ez is korai markere a betegségnek (10, 85, 95).

Kovács és mtsai a gyomorban mért intramucosalis pH-változások és a pancreatitis súlyossága között szoros összefüggést észleltek (90, 133).

ANP során a keringő endotoxin és IgM szint magasabb, mint oedemás pancreatitisben, így ezek szintjének mérése jó markernek bizonyulhat (22).

A pancreas-necrosis és a szövődmények előrejelzésében ígéretesnek látszanak egyéb markerek is. Ilyen marker az IL-6, az IL-10, a TAP, a sICAM-1,

a $\text{TNF}\alpha$, HLA-DrCD14, CD16, OFR és a PCT is (11, 41, 43, 53, 61, 96, 83, 86, 101, 102, 104, 105, 111, 118, 127, 132, 133, 144, 152).

2.7. Konzervatív kezelés

Az ANP kezelése több szakma (sebész, intenzív therapeuta, radiológus, mikrobiológus stb.) összehangolt interdiszciplináris munkáját követeli meg.

A diagnózis birtokában a beteget intenzív terápiás osztályon kell elhelyezni (25, 111, 167). Az általános kezelés oki terápia hiányában csak tüneti. Fontos a beteg keringésének stabilizálása, a hypovolaemia, shock, anaemia, az ion és sav-bázis egyensúly felborulásának rendezése, a kialakult légzési elégtelenség (ARDS) és renalis insuffitientia kezelése (25, 88, 111, 167). Ugyanakkor fontos a pancreas exocrin működésének blokkolása, a hasnyálmirigy „nyugalomba helyezése”. Ez a gyomor állandó leszívása és H_2 receptor blokkolók, vagy protonpumpa gátlók alkalmazásával érhető el. A fájdalomcsillapítás és az általában kialakuló paralyticus ileus kezelésére tartós epiduralis anaesthesiat (EDA) javasolnak (25, 88, 100).

Ezen javarészt supportív kezelés mellett vannak olyan kezelési lehetőségek, melyeket csak az acut necrotisáló pancreatitis esetén kell és lehet alkalmazni. A korai naso-jejunális táplálás, az antibiotikum profilaxis, a percutan peripancreaticus drainage és a műtéti kezelés döntően befolyásolják a pancreas-necrosis miatt kezelt betegek életkilátásait. A biliaris ANP kezelése némileg eltér a más etiológiájú pancreas-necrosisokétól, ezért ezt külön tárgyalom.

2.8. Korai enterális táplálás

Az ANP kialakulása során a szervezet energiaszükséglete az egészséges szervezetnél lényegesen nagyobb, átlagos testsúlyra viszonyítva mintegy 1500-2000 kcal/nap (63-67, 164).

A fokozott kalória szükséglet mellett nem elhanyagolható az a tény, hogy a betegek jelentős része alkoholista, alultáplált, hypoproteinaemiás. Az alkoholistákra jellemző májkárosodás miatt a betegek immunrendszere is jelentősen sérült (63-65).

Régi kezelési törekvés akut pancreatitis kezelése során a pancreas exocrin működésének kikapcsolása, melyet az enterális táplálás felfüggesztésével lehet elérni (66, 97, 117, 119, 164).

Az ilyen betegeket korábban csak parenteralisan táplálták, melynek számos hátránya volt. Az egyik és talán a pancreas-necrosis kezelése szempontjából a legfontosabb, hogy a vékonybél nyálkahártyájának bolyhai az enterális táplálás megszűntekor sorvadnak, a bélfal áteresztő képessége megnövekszik, és lehetőséget nyújt a pancreas szövetek felülfertőződésének (66, 67, 97, 117, 119).

Az akut necrotizáló pancreatitis alatt kialakult szeptikus szövődményeket okozó baktériumok spektruma gyakorlatilag megegyezik a bélflórával (IV. táblázat), így kézenfekvő az a feltételezés, hogy az elhalt szövetek bakteriális felülfertőződésének forrása a béltraktus lehet (63-65, 69, 88, 89, 97, 117, 119, 135, 145, 164).

Kísérletes és klinikai tanulmányok sora igazolta, hogy már az enterális táplálás néhány napos felfüggesztése is bélboholy atrophíát okoz (66, 67, 89, 164).

A bélnyálkahártya sorvadás során a bélbolyhokban elhelyezkedő, a nagyszámú immunocytából felépülő immunszerv is jelentősen sérül, rontva a szervezet védekező funkcióját (66, 89, 97, 145, 164).

Ismert tény, hogy a vékonybelek motilitásának legjobb, legfiziológiásabb ingere a bélrendszerbe jutott táplálék. TPN esetén ez a fiziológias inger kiesik és paralyticus ileushoz vezethet, melyet súlyosbít az acut necrotisáló pancreatitisben a gyulladás és a fájdalom miatti bélhűdés is (66, 117). Az említett folyamatok tovább rontják a bél vérellátását és lehetőséget biztosítanak a kórokozóknak, hogy a bélfalon át transzlokálódjanak az elhalt hasnyálmirigy szövetekbe és létrehozzák az ANP halálozásának jelentős részét képező szeptikus necrosist (66, 67, 97, 117, 115, 119, 135, 145, 164).

A fenti kedvezőtlen hatások kivédésére való törekvés és a hasnyálelválasztás pontosabb megismerése tette lehetővé a jejunális táplálás klinikai alkalmazását.

Az utóbbi években megjelent klinikai tanulmányok sora igazolta, hogy az enterális táplálás során nagyobb a gyógyulási arány, kevesebb a septicus szövődmények száma, ritkább a sokszervi elégtelenség, rövidebb az ápolási idő és kisebb a mortalitás. A betegek tápláltsági foka jobb a teljes parenterálisan táplált betegeknél. A jejunális táplálás az immunrendszer működésére is kedvező hatással van (63-67, 88, 97, 115, 117, 119, 120, 130 147, 152, 169, 170).

2.9. Antibiotikum profilaxis

Az akut pancreatitis kezelésében régóta vitatott kérdés, vajon kell-e antibiotikumot adni profilaxis céljából. A korábbi években a profilaxis nem mutatott hatékonyságot, melynek oka az volt, hogy nem megfelelő antibiotikumot alkalmaztak (58, 69, 136, 145).

A napjainkban alkalmazott antibiotikum profilaxis néhány kísérletes és klinikai kutatáson alapszik.

Megfigyelték, hogy a septicus szövődmények előfordulása az enyhe lefolyású hasnyálmirigy-gyulladások esetén elenyészően ritka, míg pancreas-necrosisban lényegesen gyakoribb, ezért egyre többen vallották, hogy antibiotikum profilaxist csak a súlyos esetekben kell alkalmazni (69, 74, 111, 113, 129, 146, 152).

Nagyszámú vizsgálat igazolta, hogy a fertőzött pancreas necrosisból és abscessusokból kitenyésztett baktériumok gyakorlatilag megegyeznek a bélflórával (32, 42, 52, 69, 75, 110, 128, 145, 168, 170). Büchler és mtsai több szerzőtől összegyűjtött statisztikájában a leggyakoribb kórokozók az *E. coli* (25,9%), a *Pseudomonas*ok (15,9%), a *Klebsiellák* (10,1%), a *Proteus*ok (10,1%), és az *enterobacteriaceae* (2,5%) (23). Hasonló baktérium spectrumról számolnak be más szerzők is. (12, 16, 23, 25, 30, 45, 52, 69, 75, 76, 82, 110, 128, 145, 136, 168). Az infect necrosisokban kb. 20%-ra tehető és a műtéti beavatkozással összefüggésbe hozható a *Staphylococcus aureus* (15,3%) és a *Sterptococcus faecalis* (4,4%) jelenléte (52, 136). Néhány szerző által közölt, az infect necrosisból identifikált baktériumok spectruma a IV. táblázatban látható.

IV. táblázat A septicus pancreas necrosisból kitenyésztett baktériumok spectrumba

	E. coli	Klebsiella pneumoniae	Aerobacter aerogenes	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus Faecalis	Gomba
Bradley III	45,7%	15,2%	19,6%	8,7%	4,3%	6,5%
Farkas (44)	10%	18,1%	10%	29,7%	34,8%	12,9%
Büchler (23)	25,9%	10,1%	-	15,9%	2,5%	17%
Castillo (30)	13%	10%	3%	3%	18%	6%
Beger (12)	23%	5%	-	-	6%	5%

Ismert tény volt az is, hogy a pancreatitis kialakulása nem hozható összefüggésbe valamely bakteriális fertőzéssel, így a septicus szövődmények kialakulása, a necrosis felülfertőződése valószínűleg a bélrendszerből történő ún. baktérium translocáció révén jön létre (12, 32, 75., 128, 145, 168).

A baktérium spektrum ismeretében olyan antibiotikumot, vagy antibiotikum kombinációt kellett választani, mely hatékony az enterális baktériumokkal szemben és a pancreasba jól penetrál és ott kellő koncentrációban van jelen (23, 42, 52, 69, 74, 88, 128, 168, 170). E feltételeknek legjobban az Imipenem felel meg (23, 25, 52, 58, 69, 75, 81, 88, 113, 128, 136, 145, 169, 170).

A klinikai vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az antibiotikum profilaxis jelentősen csökkenti a septicus szövődmények számát és késlelteti azok megjelenését és csökkenti a műtéti számot (23, 25, 52, 58, 69, 74-76, 81, 88, 111, 113, 128, 136, 145, 170).

2.10. Percutan peripancreaticus drainage

Az ANP szövődményei között nem ritka a peripancreaticus folyadékgyülem megjelenése, mely lehet steril és fertőzött. Az ilyen acut folyadékgyülemek fél-konzervatív kezelési lehetősége a CT, vagy UH vezérelt percutan peripancreaticus drainage (PPD), melyet az intervenciós radiológia fejlődésével egyre többen alkalmaztak a súlyos pancreatitis kezelésében (1, 4, 7, 8, 39, 50, 51, 55, 108, 109, 124, 125, 168, 170).

Bizonyos esetekben a PPD és a konzervatív kezelés a betegség teljes gyógyulását eredményezi. Az irodalmi adatok szerint a percutan peripancreaticus drainage az ANP miatt kezelt betegek 7-80%-ban eredményezhet teljes gyógyulást (1, 4, 7, 8, 31, 39, 50, 51, 55, 108, 109, 124, 125, 168, 170).

Steril és fertőzött folyadékgyülem és necrosis kezelésére is egyre gyakrabban javasolják (1, 4, 8, 39, 50, 51, 55, 70, 71, 108, 168). A PPD alkalmazása során egyszerre több, egymástól független peripancreaticus folyadékgyülem is drainálható (4, 8, 31, 39, 50). A pig-tail katéter behelyezése a betegnek nem jelent nagy megterhelést (39, 125).

A percutan peripancreaticus drainage szövődményei ritkák. Előfordulhat a colon sérülése, mely sipoly kialakulásához vezethet, és nem ritka pancreatocutan sipoly kialakulása sem (8, 50, 51). Egyes vélemények szerint a tartós drainage alkalmával gyakoribb a necrosis felülfertőződése, melynek oka a drainage maga (125). A legtöbb szerző ezt nem tapasztalta.

A pig-tail katétert akkor lehet eltávolítani, ha a drainen ürült mennyiség kisebb, mint napi 10-30 ml és az üreg térfogata kisebb, mint 10-20 ml (39, 51).

Amennyiben a drainage ellenére septicus szövődmények lépnek fel és azok nem mutatnak javulást, a műtéti beavatkozást kell választani (1, 4, 8, 50, 51, 55, 108, 168). Ilyen esetekben a PPD előnye abban áll, hogy a műtétet későbbi időpontra lehetett halasztani.

2.11. Műtéti kezelés

Az akut necrotizáló pancreatitis komplex kezelésének szerves része a műtét. Kérdés azonban, hogy a műtét milyen esetekben indikált, mikor operáljunk és milyen műtéti beavatkozást alkalmazzunk.

Napjainkban a pancreas-necrosis önmagában nem jelent műtéti indikációt (8, 12, 13, 19, 24, 25, 54, 81, 100, 166, 170). A szerzők megegyeznek abban, hogy a steril necrosis gyakran a konzervatív, minimál invazív kezelés hatására nyomtalanul meggyógyulhat (8, 17, 19, 24, 136). Azokban az esetekben, amikor a necrosis felülfertőződése jön létre, a szeptikus góc eliminálása feltétlenül indokolt (12, 13, 17, 24, 25, 30, 44, 52, 54, 81, 100, 138, 139).

Az ismételt CT vizsgálat, a CRP, illetve a procalcitonin szint meghatározás az infectiót valószínűsítik, de a pontos diagnózist, az infectálódott necrosist a vékonytű aspiráció (FNA) igazolja (8, 17, 18, 24, 25, 45, 52, 81, 100, 112, 136, 138).

Olyan esetekben, amikor a necrosis steril, de a konzervatív kezelés ellenére az általános állapot romlik, a kialakult MOF és ARDS aktív kezelés ellenére sem javul - a műtét indokolt (12, 13, 17, 24, 25, 30, 54, 81, 100, 112, 138, 139, 166, 170). A peritonitist okozó szövődmények, pl. bélperforatio, colon elhalás vagy a masszív vérzés szintén műtéti indikációt jelent (12, 24, 54, 100, 139). Az irodalmi adatok alapján a műtét/reoperáció indikációi:

- A FNA-val igazolt infectív necrosis,
- A konzervatív kezelésre nem javuló MOF és ARDS,
- A konzervatív kezelésre nem javuló általános állapot,

- Az egyébként is műtéti kezelést igénylő szövődmények (perforatio, vérzés, ileus, peritonitis stb.)

Az elmúlt évtizedekben igazolódott, hogy a pancreas-necrosis demarkálódásához idő kell. Ez a folyamat általában 7-10 nap alatt fejeződik be. Az is ismertté vált, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a betegség kialakulása utáni 7-10. nap előtt operáltak, a túlélés rosszabb volt (12, 42, 44, 72, 107, 140, 167, 170). A klinikai vizsgálatok azt is kimutatták, hogy e betegek körében sokkal gyakoribbak voltak a fertőzőes szövődmények (infected necrosis) és több volt a reoperációk száma (72, 107, 140, 167, 170). Ennek valószínű oka az, hogy a korai műtéteknél még nem fejeződött be a necrosis demarkációja és a fertőzést maga a műtét okozta. Bradley szerint a steril necrosisok közel 20%-a fertőződik felül valamilyen sebészi beavatkozás alkalmával (12, 17, 19). Ezeknek a tényeknek a birtokában nyilvánvalóvá vált az a törekvés, hogy az első műtétet a 7-10. nap utánra kell tervezni (12, 24, 35, 42, 45, 72, 81, 100, 107, 112, 140, 166, 167).

A pancreas-necrosis kezelésében általánosan elfogadott műtéti típus a necrectomia. A szerzők általában ívelt felső haránt laparotomiát ajánlanak a behatoláshoz, mert ez jó feltárást ad a pancreas, a retroperitonealis terek és a colon flexurák megközelítéséhez (12, 24, 35, 36, 44, 54, 103, 138, 139). A resectiós műtétek rossz eredményein tanulva általánosan az összes elhalásos területre kiterjedő necrectomiát végeznek (12, 24, 35, 36, 42, 44, 45, 52, 54, 81, 84, 100, 107, 112, 138, 139, 140, 162). A necroticus szövetek eltávolítására több módszer ismeretes. Egyesek jó eredménnyel alkalmazzák a tompa, ujjal történő necrectomiát (12, 13, 35, 44, 45, 54, 100, 107, 112,). Mások nagynyomású

fiziológiás só oldattal történő necrectomiát, az un. „water pik” módszert ajánlják (138, 162)

A műtétet ki kell egészíteni a retrocolicus terek feltárásával és szükség esetén azok kitakarításával (12, 17, 24, 35, 36, 44, 45, 54, 81, 84, 100, 107, 112, 138, 139). A műtétet a necrectomiát követően a bursa omentalis, a retroperitonealis terek érintettsége esetén azok drainálásával egészítik ki.

Posztoperatív szakban egyes szerzők a nyílt, mások a zárt bursa omentalis tartós öblítő kezelését alkalmazzák. A nyitott bursa omentalis kezelés előnye, hogy gyakrabban, programozottan ismételni lehet a necrectomiát (17, 18, 30, 36, 46, 54, 81, 82, 103, 107, 108, 112, 138). A 2-3 naponta végzett necrectomiák kivitelezését segíti a hasfali „zip-zár” alkalmazása (103, 138, 162). A nyitott has kezelés hátránya, hogy gyakoribbak a pancreas fistulák, a perforatiós és vérzéses szövődmények (17, 36, 46, 112, 138, 162). A nyitott has kezelés magas morbititása miatt a legtöbb szerző a zárt bursa omentalis öblítést javasolja (12, 13, 24, 42, 44, 45, 52, 82, 84, 100, 108, 139).

Azokban az esetekben, amikor a retroperitonealis térben körülírt septicus góc helyezkedik el, sikeresen alkalmazható a lumbalis feltárásból végzett necrectomia és drainage (29, 55, 59). Castellanos ezt a módszert flexibilis, Gambiez merev endoscop segítségével végzi (29, 55).

Újabban Zhu és mtsai számoltak be 10 betegnél laparoscopos necrectomia korai eredményeiről. A módszert a betegség korai időszakában javasolják és előnyének tartják, hogy kis megterhelést jelent a betegnek, segítségével felmérhető a necrosis nagysága és hogy így korán eliminálható a toxikus anyagokat tartalmazó peripancreaticus folyadék és necrosis (171).

Kjossev szerint laparoscopos kezelés indokolt pancreas-abscessus, és a korábban már operált és drainált felülfertőződött necrosis esetén, melyet „sinus tract endoscopy”-nak neveztek el (27, 87).

2.12. A biliaris eredetű acut necrotizáló pancreatitis kezelése

A biliaris pancreas-necrosis kialakulásában a Vater papillába ékelődő epekő eltávolítására, széles körben alkalmazott módszer az endoscopos sphincterotomia (EST), mely biztosítja a vezeték kitisztítását és a szabad epeelfolyást. Megelőzi és kezeli a cholangitist és csökkenti az ANP-t súlyosbító septicus szövődmények számát (13, 25, 57, 74, 142, 149 49).

ERC és EST indokolt, ha UH, vagy CT vizsgálatkor epekő igazolódott és/vagy a következő laboratóriumi elváltozásokból legalább kettő igazolható: az alanin-aminotransferase, az alkalikus phosphatase és a serum bilirubin értékek emelkedése (25, 49, 143).

A pathomechanizmus ismeretében a beavatkozásnak az epés eredetű, súlyos pancreatitis korai, lehetőleg 24-72 órán belüli szakában van létjogosultsága és a kezelés fontos része (13, 25, 49, 57, 74, 142, 143, 149, 152, 153).

Amennyiben a kialakult necrosis felülfertőződése igazolódik és/vagy egyéb ok miatt a beteg műtetre kerül, a necrectomia mellett a cholecystectomy is elvégzendő, a ductus choledochus cholangiographiájával, UH vizsgálatával, vagy sebészi feltárással (13, 35, 44, 82, 84, 112, 142, 149, 162). A közös epevezeték tehermentesítésére a cysticus drain jól alkalmazható (112). Olyan esetekben, amikor a ductus choledochus sebészi explorációja szükséges lenne és az epeutak környezete gyulladt, a postoperatív EST végzése előnyösebb (142, 162).

Ha a pancreas-necrosis műtét nélkül gyógyult - általában 2-3 hét múlva - elektív cholecystectomy végzendő (13, 142, 149).

2.13. Sebészi kezelést igénylő szövődmények és azok kezelése

Az akut necrotizáló pancreatitis során kialakuló szövődmények két nagy csoportba oszthatók. Az egyik a septicus szövődmények (septicus necrosis, tályog). A másik csoportba a pancreas elhalással kapcsolatos egyéb szövődmények (pl. vérzés) és más szervekben kialakuló szövődmények (pleuralis folyadékgyülem, bélperforációk) sorolhatók. E szövődmények leggyakrabban sebészi beavatkozást igényelnek.

A pancreas területén kialakult septicus szövődmények az atlantai klasszifikáció alapján fertőzött hasnyálmirigy elhalásban, tályog vagy fertőzött „acut” folyadékgyülem (később acut pseudocysta) képében jelennek meg. Az ANP leggyakoribb szövődménye a betegség során mintegy 30-70%-ban alakul ki (6, 8, 11, 25, 58, 69, 75, 108, 136). Megjelenése általában a betegség kezdetétől számított 10-14 napra tehető (58, 108, 110, 136).

A fertőzés gyanúját keltheti, ha szeptikus tünetek alakulnak ki és a vérben emelkedik a C-reactive protein (CRP), Interleukin 6 és 10 (IL-6, IL-10) szintje (113, 168). Fertőzőes szövődmény, SIRS megjelenésére utal, ha a procalcitonin gyorseszteszt (PCT) értéke 0,5 ng/ml fölé emelkedik. Sepsisre, valamint MOF-ra jellemző, ha értéke nagyobb, mint 2 ng/ml (102, 118, 127, 132). A megjelenő infectív szövődmény súlyossága jól korrelál a PCT szinttel, és segíthet a műtéti indikációban. A kezelés hatékonyságát gyorsan és jól követi, ezért nem csak a diagnózisban, hanem a folyamat követésében is hasznos (127, 132). A kontrasztos CT vizsgálatkor a pancreas-elhalásban megjelenő gázbuborékok is valószínűsítik a felülfertőződést (7, 31, 98, 124). A leukocyta

scintigraphia segíthet a szeptikus góc megtalálásában (159). Ugyanígy a CT vizsgálat alkalmas a pancreasban kialakult körülírt folyadékgyülem kimutatására, azonban a biztos diagnózist, a fertőzés igazolását a CT vezérelt finomtű aspiráció (FNA) biztosítja (7, 17, 18, 19, 24, 25, 31, 44, 58, 69, 75, 81, 98, 108, 113, 124, 125, 152, 168). A vizsgálatkor vett aspirátumból lehetőség nyílik a kórokozók identifikálására és azok antibiotikum érzékenységének meghatározására. A vizsgálat specificitása és sensitivitása csaknem 100%-os (44, 108, 152, 166, 167, 168). Ez azért nagy jelentőségű, mert napjainkban a infectált necrosis abszolút műtéti, vagy intervenciós indikációt képez (7, 16, 17, 19, 25, 31, 36, 44, 58, 69, 75, 98, 113, 125, 126). Egyes szerzők peripancreaticus folyadékgyülem esetén a FNA helyett percutan drainaget végeznek a folyadék, vagy a tályog kiürítésére, de ebben az esetben is elvégzik a bakteriológiai vizsgálatokat (4, 7, 8, 39, 51). Az újabb vizsgálati lehetőségek közül a leukocyt scintigraphia pozitivitása szintén műtéti indikációt jelenthet, ha a klinikai kép konzervatív kezelésre nem javul (123, 159).

A pancreas tályogok kezelése leggyakrabban a műtét (5, 6, 54, 108, 126). E szövődmények kezelésében is egyre gyakrabban alkalmazzák a PPD-t (1, 4, 8, 39, 50, 51, 55, 70, 71, 108, 168).

A septicus szövődmények megjelenésekor gyakrabban fejlődik ki MOF, mely klinikailag súlyosabb kimenetelű, mint steril necrosis esetén, és ezekben az esetekben a mortalitás is nagyobb (12, 77). Az akut necrotizáló pancreatitis halálzásának mintegy 33-87,5%-ért a fertőzőes szövődmények felelősek (11, 12, 69, 98, 108, 145).

A pancreas-necrosis egyik leggyakoribb szövődménye a hasnyálmirigy területén és a gyomor-béltraktusban kialakuló vérzések. Az összes vérzéses szövődmények előfordulási gyakorisága mintegy 1,7-26% (16, 36, 43, 44, 45, 54, 82, 84, 92, 126, 138, 139, 140, 148, 162). A diffúz vérzés oka a kórkép során kialakult disseminált intravascularis coagulopathia (DIC), és leginkább azoknál a betegeknél fordul elő, akiknél már előzőleg többször történt necrectomia (45, 82, 84, 92, 161, 162). A necrosis terjedése néha nagyobb eret arrodál és masszív vérzés alakulhat ki (148). Az ún. nyitott has kezelés során a különböző intraabdominalis vérzések előfordulása gyakoribb (16, 36, 44, 54, 162).

A DIC kezelése egyrészt a coagulopathia rendezése, másrészt sebészi. A sebészi kezelés lehetőségei a tamponálás, illetve különböző koagulációt lokálisan elősegítő anyagok, pl. Surgicell® háló, collagén szivacs alkalmazása. A nagyobb artériás és vénás vérzések kezelése az ér aláöltése vagy leköttetése (44, 45, 84, 92, 139, 140, 148). Bizonyos esetekben angiographiás embolizáció is sikerrel végezhető (7).

Azoknál a betegeknél, akiknél valamilyen vérzéses szövődmény súlyosbította az ANP-t, a halálozás gyakorisága 25-32% körüli (54, 92, 162).

A másik rettegett szövődménye a pancreas-necrosisnak a vastag-és vékonybél perforatio ill. necrosis. A vastagbélen e szövődmény gyakorisága 1-22% között mozog és a bél szennyezettsége miatt nagyobb jelentőséggel bír, mint a vékonybél perforatio (36, 54, 82, 84, 91, 92, 114, 126, 138, 139, 140, 161, 162). Leggyakrabban a vastagbél és főleg a colon transversum területén alakul ki (84, 91, 114). A szövődmény kialakulása több okra vezethető vissza. A pancreas-necrosis direkt terjedése révén okozhat vastagbél átfúródást, más

esetekben a gyulladás okozta érelzáródás, ischaemia miatt alakul ki segmentalis elhalás (92, 114). Ezt az elképzelést látszik igazolni Sakorafas észrevétele, miszerint a csak extrapancreaticus terjedésű pancreatitisben ritkábbak a vastagbél átfúródásos szövődmények, szemben a főleg a mirigyállományra lokalizált esetekkel (137). A szövődmény harmadik gyakori oka iatrogén. Ismert tény, hogy a nyitott has kezelés során lényegesen gyakoribbak a vastagbél perforációs szövődményei, melyek a szövetvédő hatású Sorbact[®] alkalmazása révén jelentősen csökkenthetőek (16, 36, 54, 112, 114). A vastagbél szövődmények gyakoribbak olyan betegeknél, akiknél inficiált necrosis miatt korábban már többször történt necrectomia (35, 37, 45, 82, 91).

A vastagbél perforáció ill. elhalás kezelését számos tényező befolyásolja. A betegek rossz általános állapota miatt a sebész néha csak a legkisebb beavatkozást (pl. tehermentesítő stoma) vállalhatja. A vendégnyílás elhelyezése a korábbi műtéti behatolás miatt gyakran nem a szokásos helyre kerül. A colon perforációk kezelésére egyes szerzők primer varratot vagy resectiót javasolnak, tehermentesítő stoma képzésével (91, 112, 125, 126, 161, 162), vagy annélkül (37, 125). Mások a sérült bélszakasz előhelyezését is sikerrel alkalmazták (54, 82). A segmentalis vastagbél elhalás kezelése a segment resectiójával, primer anastomosis készítésével is lehetséges (35, 37, 112, 114). Mások a Hartmann szerinti resectiót tartják biztonságosabb megoldásnak (37, 84, 91, 92, 114, 126).

Azoknál a betegeknél, akiknél akut necrotizáló pancreatitis kezelése során vastagbél perforáció, ill. elhalás alakul ki, az átlagos halálozás 38-53%-ra tehető (54, 91, 92, 114).

A vékonybél területén leggyakrabban sipolyok és ritkábban szabad perforatio alakul ki, gyakoriságuk 3-29%-ra tehető (16, 37, 54, 92, 126, 138, 161). E szövődmények is a betegség késői időszakában és többszöri necrectomiák után gyakoribbak (16, 35, 37, 44, 82, 92). Leginkább a duodenum és a jejunum területén alakulnak ki, melynek lehetséges oka e belek elhelyezkedésében kereshető (37, 54, 92, 161).

A vékonybél perforatio elvarrása vagy a sérült bélszakasz resectioja kézenfekvő, de nem mindig eredményes megoldás (37, 44, 92). Azokban az esetekben, amikor a folyamat lokalizált, hiányoznak a diffúz peritonitis tünetei, néha elegendő az átfúródás környékének drainálása (35, 37, 44, 54, 92, 161, 162). Ugyanezt tehetjük abban az esetben is, ha a korábbi sutura helyén varratelégtelenség alakul ki. Ilyen esetekben a kialakuló sipoly spontán záródása várható. A pancreas-necrosis miatt kezelt betegeknél kialakult vékonybél perforációk és sipolyok kórjólata lényegesen jobb, mint a vastagbél átfúródásoké, a spontán gyógyulás sem ritka.

Az ANP során kialakuló mellüri folyadékokról a közleményekben aránylag kevés szó esik, pedig ez sem ritka szövődmény, gyakorisága eléri 2-9%-ot (35, 134). Kialakulása részben a retroperitonealis réseken keresztül a gátorba, majd innen a mellüregbe történő direkt terjedés, részben a gyulladás okozta következményes folyamat eredménye. A direkt terjedésre jellemző a folyamat kétoldalisága és az, hogy a mellüri folyadék nagy mennyiségű és magas az amylase tartalma. A következményes kialakulás mellett szól annak egyoldalisága (főleg baloldali) és a kevesebb folyadék alacsony amylase tartalma (26, 134).

A szövődmény kialakulásának jelentősége abban van, hogy a paralyticus ileus miatti magas rekeszállás okozta gyengült légzés hatásfokát még tovább ronthatja. Az esetek egy részénél a mellkas csapolása elegendő, de azokban az esetekben, amikor a csapolás után a folyadék visszatermelődik, tartós drainezésre van szükség (26, 35, 92, 114, 161).

Az ANP során kialakuló szövődmények oka részben a betegség destruktív jellegében, részben az agresszív sebészi kezelésében keresendő. A betegséget kísérő szövődmények nagy része a többször operált betegek körében gyakoribb (16, 35, 37, 44, 45, 82, 92, 114, 161). Rizikó faktorként értékelhető a korai, 10. nap előtti első műtét, az alkoholos eredet, a 11-nél magasabb APACHE-II pontérték és a MOF jelenléte a betegség korai időszakában (92, 114). A vérzéses és/vagy bélelhalással szövődött pancreas-necrosis miatt kezelt betegek életkilátásai rosszak, másrészt e szövődmények megjelenése a betegség súlyos lefolyására utal és rossz prognosztikai jelnek tekinthető.

2.14. A kezelés korai eredményei

Acut pancreas necrosis miatt kezelt betegeknél a kórkép súlyossága, valamint a kialakult septicus és egyéb szövődmények miatt a kórházi ápolás hosszú. Az irodalmi adatok szerint az átlagos ápolási napok száma 39,6-74 (3, 25, 44, 47, 81, 82)

Az ANP halálózása napjainkban a kezelési elvek jelentős változása miatt jelentősen csökkent és 6,4-34% között mozog (17, 24, 25, 44, 54, 81, 82, 84, 112, 126, 139, 140). Ugyanakkor jelentős különbség van a septicus és a steril necrosis mortalitásában, ezért egyes szerzők e két entitást külön-külön elemzik. A septicus necrosisban a halálozás jóval nagyobb (14,2-52%) mint a steril necrosisban (3,5-13%) (17, 24, 25, 54, 81, 98).

A halált leggyakrabban sepsis, ARDS, MOF és szívelégtelenség (25, 44, 82, 98) okozza.

A MOF jelentkezik a betegség kezdeti és a késői szakában is, melynek átlagos halálózása 50% körüli. Számos szerző vizsgálta a betegség súlyosságának és a MOF megjelenésének összefüggéseit. A vizsgálatok szerint a súlyosság jól korrelál a sokszervi elégtelenség megjelenésével. Az infectív necrosisban a MOF gyakorisága és halálózása nagyobb (24, 25, 88, 98)

A másik leggyakoribb halálok a sepsis, mely a necrosis felülfertőződése és annak generalizálódása révén alakul ki. A pancreas necrosist kísérő sepsis halálózása az antibiotikum és a sebészeti kezelés ellenére még mindig magas (25, 44, 82, 98).

2.15. A kezelés késői eredményei: quality of life

Az akut necrotizáló pancreatitis kezelésében elért eredményeknek köszönhetően a halálozás jelentősen csökkent. Nem mindegy azonban az sem, hogy a túlélő, gyógyult betegek életminősége milyen. Az elmúlt két évtizedben egyre inkább előtérbe kerültek az ún. quality of life vizsgálatok, melyek alapján könnyen megítélhető egy betegség kezelésének hatékonysága. Számos quality of life-ot elemző módszert dolgoztak ki, melyek közül csak a leggyakrabban használtakról tesztek említést.

Az ANP miatt kezelt betegek életminőségét jelentősen befolyásolja a hasnyálmirigy elhalása következtében kialakult endocrin és exocrin funkciózavar. Ismert tény a pancreatitis után kialakuló diabetes mellitus, melynek gyakorisága 30-54%-ra tehető (3, 11, 21, 38).

A necrosist követően kialakult exocrin funkció csökkenése különböző emésztési panaszokban (puffadás, hasmenés, hányinger, hányás) és azok következményeiben (fogyás, cachexia) nyilvánul meg. A leggyakoribb emésztési panasz a hasmenés és a puffadás, melynek gyakorisága 15-63%-ra becsülhető (3, 38). A hasnyálmirigy elválasztás elégtelensége gyógyszeresen sikerrel kezelhető, ezért nem meglepő, hogy a legtöbb késői eredményt elemző közlemény jó, vagy kielégítő életminőségről számol be (15, 21, 28, 38, 47, 111, 150).

3. Célkitűzések

Az irodalmi adatok és saját korábbi klinikai tapasztalataink alapján a következő kérdésekre kerestünk választ a Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum II. sz. Sebészeti Klinikán akut necrotizáló pancreatitis miatt kezelt betegek kórlefolyásának elemzése alapján:

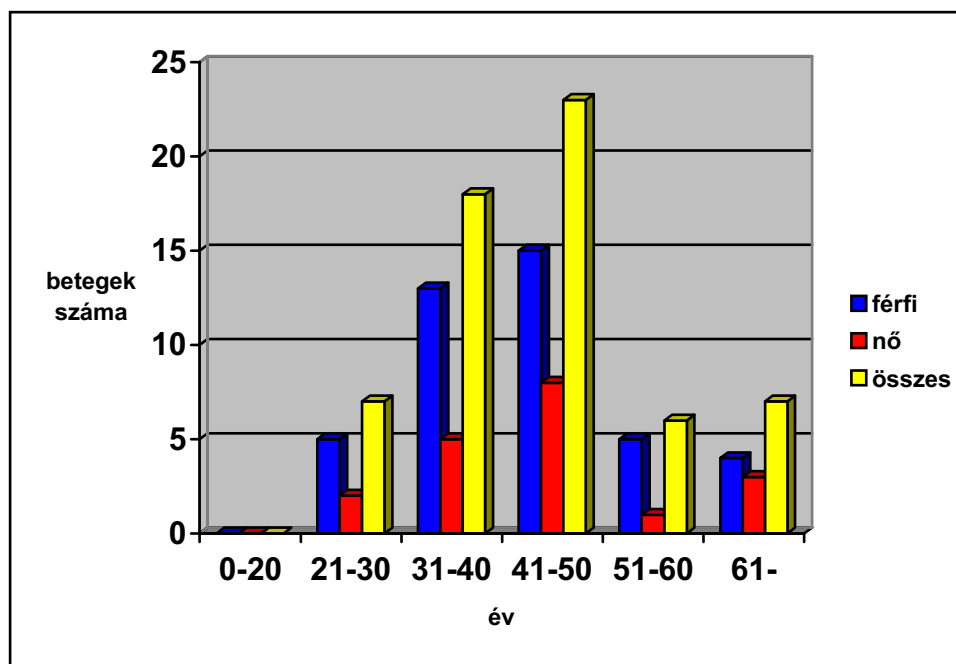
1. Az alkalmazott antibiotikum prevenció milyen arányban segít megelőzni a septicus szövődmények kifejlődését?
2. A korai naso-jejunalis táplálás hogyan segíti a pancreas-necrosist kísérő nagyfokú katabolizmus elkerülését, kedvezően befolyásolja-e a betegek gyógyulását?
3. A peripancreaticus folyadékgyülem percutan drainage kezelése segítségével halasztható-e a műtét időpontja, esetleg elkerülhető-e a műtét?
4. Milyenek gyógyult betegek életkilátásai, a gyógyulást követően milyen panaszaik vannak, milyen az életminőségük?

4. Betegek és módszer

4.1. Nem-és kor szerinti megoszlás

A Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum II. sz. Sebészeti Klinikán 1996. január 1. és 2002. november 30. között 61 beteget kezeltünk CT vizsgálattal és/vagy műtét során eltávolított elhalt pancreas-részletek szövettani vizsgálatával igazolt acut necrotisáló pancreatitis miatt.

A 61 beteg közül 42 (68,9%) férfi és 19 (31,1%) nő volt.



1. ábra Az ANP miatt kezelt betegek kor szerinti megoszlása

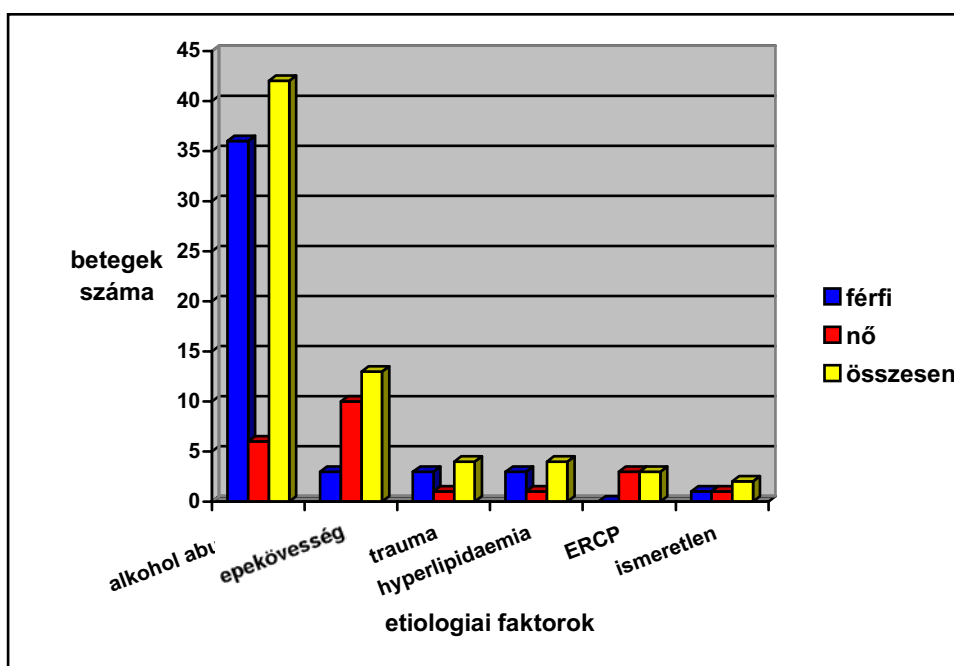
Az ábrán látható, hogy a legtöbb beteg 31-50 éves korosztályba tartozik

A 61 beteg átlag életkora 44,4 év volt. A legtöbb beteg a 31-50 éves korosztályba tartozott.

A férfiak átlagos életkora alacsonyabb - 42,4 év (25-68 év) - volt, mint a nőké, mely 48,2 év (26-87 év) volt. A betegek kor szerinti megoszlását a 1. ábrán tüntettem fel.

4.2. Etiológia

A betegség kiváltó oka összesen 42 (68,9%) esetben alkohol abusus és 13 (21,3%) esetben epekövesség volt. Négy-négy esetben (6,6%) tompa hasi sérülés és hyperlipidaemia lehetett a betegséget kiváltó ok. Három esetben (4,9%) diagnosztikus ERCP után és két esetben (3,3%) ismeretlen ok miatt alakult ki a pancreas-necrosis (2. ábra).



2. ábra Az ANP-t kiváltó faktorok megoszlása

Az ábrán látható, hogy az akut necrotisalo pancreatitis leggyakoribb kóroka az alkoholfogyasztás, és az epekövesség. A férfiaknál az alkoholfogyasztás, a nőknél az epekövesség a leggyakoribb oka a betegségnek.

Hét betegnél egyszerre két etiológiai faktor volt jelen. Ezek közül 5 epeköves betegnél hyperlipidaemia, alkohol abusus és diagnosztikus ERCP is lehetett a feltételezhető betegséget kiváltó ok. Két betegnél az alkohol abusus mellett hyperlipidaemia is szerepet játszhatott a pancreatitis kifejlődésében.

A férfiak körében a leggyakribb etiológiai faktor az alkoholfogyasztás, összesen 36 (85,7%) volt. Három-három férfi betegnél (7,1%) epekövesség, illetve közúti baleset során elszenvedett tompa hasi sérülés váltotta ki a betegséget. Másik három férfi betegnél (7,1%) a pancreatitis kiváltásában hyperlipidaemia is szerepet játszhatott.

A nők körében legtöbbször - 10 (52,6%) betegnél - az epekövesség és 6 (31,6%) betegnél az alkohol abusus volt az ANP kiváltója. Mind a három ERCP után kialakult pancreas-necrosis miatt kezelt beteg nő volt.

4.3. Kísérő betegségek

Az akut necrotisáló pancreatitis miatt kezelt betegeknél számos kísérő betegség súlyosbította a betegséget. A kísérő betegségeket az V. táblázatban tüntettem fel.

A legtöbbször, összesen 25 betegnél (41%) chronicus alcoholismus és annak következményei rontották a gyógyulás esélyeit.

A második leggyakoribb kísérő betegség az ischaemias szívbetegség (ISZB) és az obesitas volt. A 6 (9,8%) ISZB miatt kezelt beteg közül négynek NYHA-II, kettőnek NYHA-III. stádiumú volt a betegsége.

Nagyfokú obesitast hat betegnél (9,8%) észleltünk.

V. táblázat Az ANP miatt kezelt betegek kísérő betegségei

Kísérő betegség	Betegek száma
Chronicus alcoholismus	25 (41%)
ISZB	6 (9,8%)
Obesitas	6 (9,8%)
Diabetes mellitus	4 (6,6%)
Hypertonia	4 (6,6%)
Hepatopathai alcoholica	4 (6,6%)
Polyneuropathia alcoholica	2 (3,3%)
Cardiomyopathia	1 (1,6%)
Dystrophia musculorum progressiva	1 (1,6%)
Hyperuricaemia	1 (1,6%)
Asthma bronchiale	1 (1,6%)

Négy-négy beteget (6,6%) az ANP kialakulása előtt diabetes mellitus, illetve hypertonia miatt kezeltek.

Másik négy betegnél (6,6%) idült alkoholizmus talaján kialakult hepatopathiát is észleltünk.

Egy 44 éves, obes férfi betegnél dystrophia musculorum progressiva súlyosbította a pancreas-necrosist.

4.4. Diagnózis

Az akut pancreatitist az anamnesis, klinikai tünetek, a labor eltérések és UH vizsgálat alapján diagnosztizáltuk.

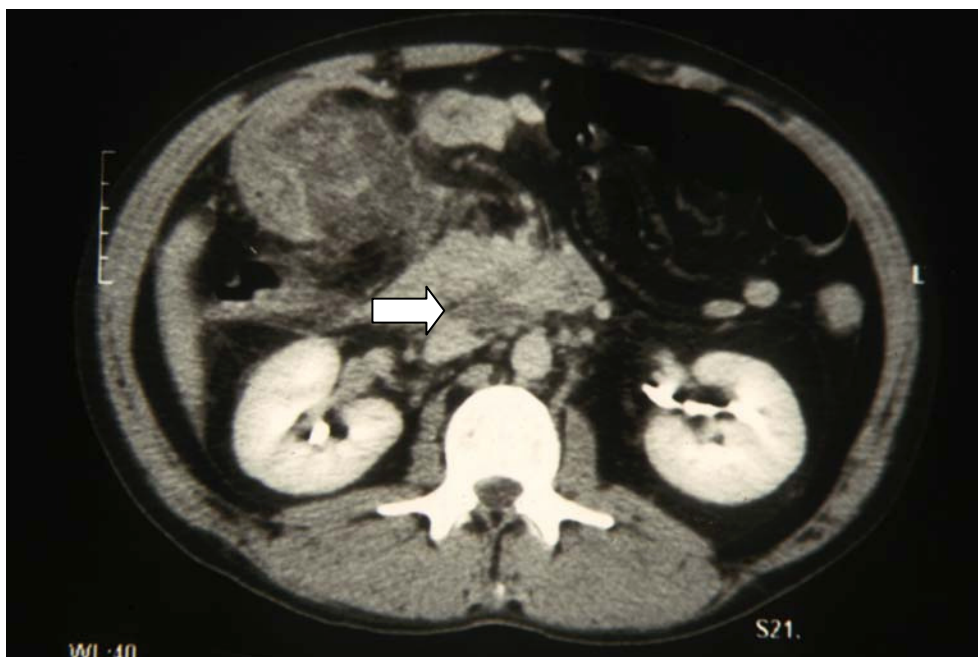
Valamennyi betegnél észleltünk epigastriális görcsös fájdalmat, hasi puffadást. Hányinger, hányás 52 (85,2%) betegnél fordult elő.

A laborvizsgálatok közül a serum amylase érték emelkedését 54 (88,5%) betegnél, magasabb lipase értéket 56 (91,8%) betegnél észleltünk. A fehérvérsejt szám, a CRP, a haemoglobin, a haematokrit, a vérgáz, a májfunkció és az ion értékek eltérései segítséget nyújtottak a betegség súlyosságának pontosabb megítélésében.

A betegség súlyosságának megállapítására az APACHE-II. és a Ranson féle pontrendszert alkalmaztuk. Az irodalmi adatoknak megfelelően súlyosnak tekintettük a pancreatitist, ha az APACHE-II pontérték ≥ 8 és a Ranson score pontérték ≥ 3 volt. A 61 betegnél az átlagos Ranson pontérték 3,87, az APACHE-II pontérték 13,2 volt

Az ilyen értékekkel jellemezhető betegnél sürgős kontrasztos CT vizsgálatot végeztünk. A kontrasztanyag adása után az un. posztkontrasztos képen a necroticus pancreas részletek jól ábrázolódnak a csökkent kontrasztanyag halmozás miatt (3. ábra).

A peripancreaticus folyadékgyülem szintén jól látható a CT felvételeken (8-9. ábra). A folyadékgyülem elhelyezkedésének és nagyságának ismerete fontos volt annak megítélésében, hogy kell-e drainálni.



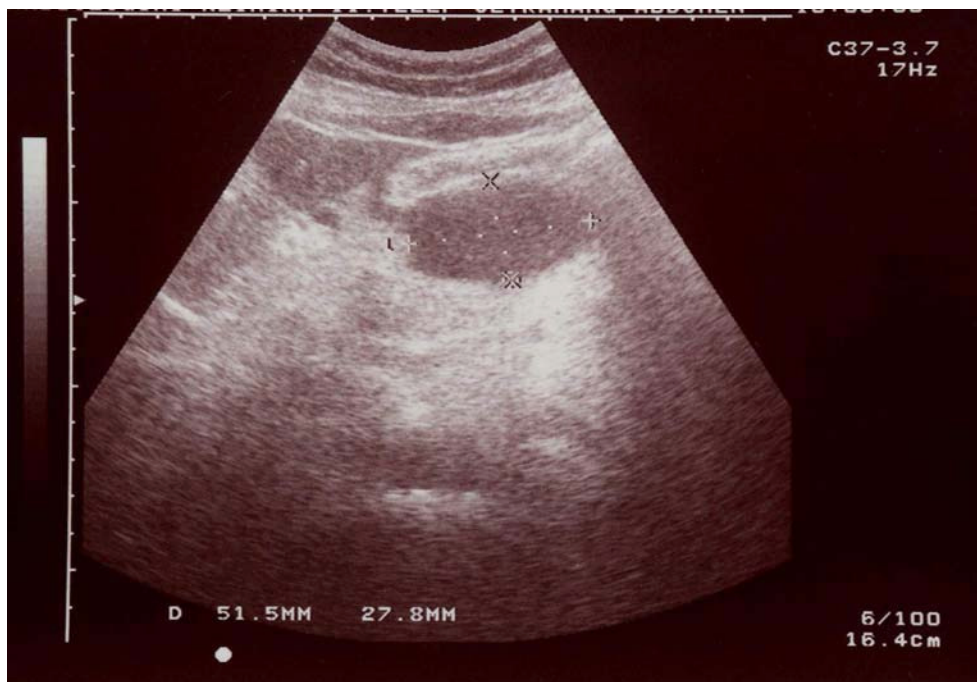
3. ábra Pancreas-necrosis CT képe

A posztkontrasztos CT felvételen a pancreas kiszélesedett, a kontraszthalmozódás egyenetlensége jelzi a necrosist. A nyíl a pancreas-necrosisra mutat

A CT vizsgálat egyéb szövődmények (tályog, septicus necrosis, ascites) kimutatására is hasznosnak bizonyult (16. ábra).

Sorozatos hasi UH vizsgálatot végeztünk a betegség lefolyásának követésére. Az UH vizsgálat egyik előnye az, hogy a betegágy mellett is könnyen elvégezhető, nem kell a gyakran lélegeztetett, vagy dialisált beteget szállítani.

A vizsgálat igazolta a kezelés alatt kialakult tályogok és hasüri folyadék megjelenését és segítséget nyújtott a drainált folyadékgyülem, tályog méretének, gyógyulásának követésében (4. ábra). Segítségével lehetséges az előzőleg a tályogba, vagy folyadékgyülembe helyezett pig-tail katéter helyzetének ellenőrzésére is.



4. ábra A PPD-vel kezelt peripancreaticus folyadékgyülem UH képe

Az UH képen a keresztekkel behatárolt terület acut folyadékgyülem. A sorozatosan végzett vizsgálatokkal követhető a folyadékgyülem nagysága, a PPD eredményessége.

Mellkas rgt-t készítettünk a mellkasi folyadékgyülem, az ARDS és egyéb pulmonális szövődmények igazolására. A mellkas csapolások és drainálások hatásosságát két-három naponta készített mellkas felvétel segítségével tudtuk ellenőrizni.

Tíz betegnél a procalcitonin gyorseszteszt (PCT) értékelése nyújtott segítséget a septicus szövődmények felderítésében. Septicus szövődmény megjelenése tekintetében pozitívnak tekintettük a vizsgálatot, ha értéke nagyobb volt, mint 0,5 ng/ml.

Két betegnél leukocyta scintigraphia segített a hasüregben illetve a pancreas területén kialakult tályog felderítésében (17. ábra).

4.5 Konzervatív kezelés

A súlyos, CT vizsgálattal igazolt necrotizáló pancreatitis betegek kezelését intenzív terápiás osztályon folytattuk. Az intenzív terápiás osztályon történt elhelyezést követően azonnal elkezdtük a betegség supportív kezelését. A folyadék és electrolyt háztartás rendezése céljából centrális vénát biztosítottunk és erőteljes folyadékbevitelt (4000-6000ml) biztosítottunk. A vérgáz analízis alapján korrigáltuk az eltéréseket.

A pancreas nyugalomba helyezése céljából a beteg poros táplálkozását felfüggesztettük, nasogastricus szondát helyeztünk le, melyen keresztül a gyomor tartalmát leszívtuk, majd a szondát „ejtésre” helyeztük.

A gyomorsav termelés csökkentésére intravénásan H_2 -blockereket, újabban proton pumpa gátló gyógyszereket adtunk.

A cytokin termelés gátlására kifejtett kedvező hatása miatt Pentoxifylline® kezelést alkalmaztunk.

A keringést cardiotonicumokkal támogattuk. Amennyiben a folyadék bevitel hatására a hypotensio nem rendeződött, catecholaminokat alkalmaztunk.

ARDS kialakulása esetén gépi lélegeztetést alkalmaztunk. Hosszabb tartamú lélegeztetés esetén tracheostomiát végeztünk.

Amennyiben a légzést mellkasi folyadékgyülem rontotta, thoracocentesist, visszatelődési hajlam esetén tartós drainaget alkalmaztunk. A mellkas csövezésekor különös figyelemmel voltunk arra, hogy sérülések elkerülése végett az átlagosnál magasabban vezessük be a draint a mellüregbe.

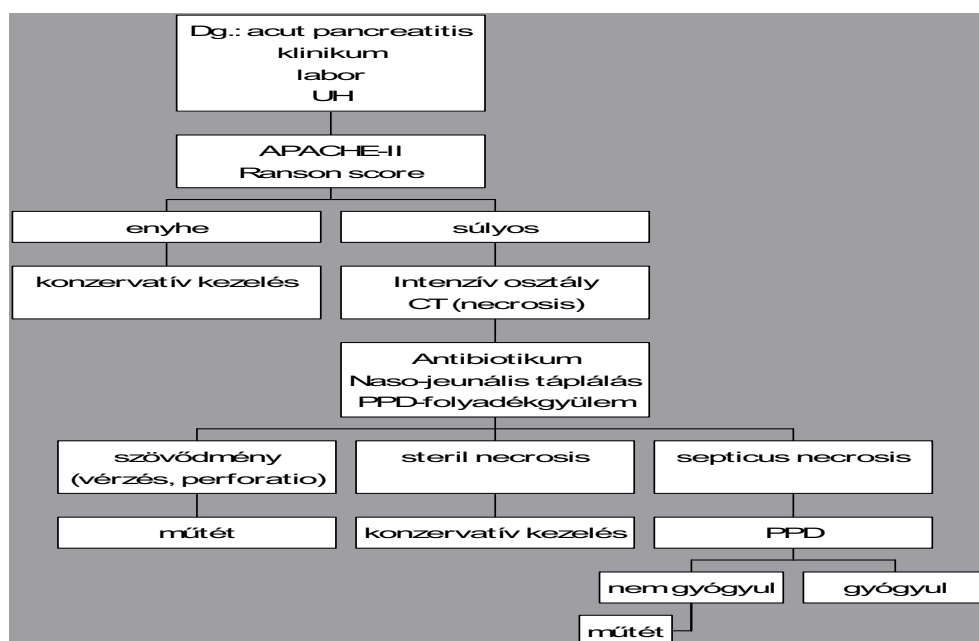
Ha a rendszeres laborvizsgálatok romló vese funkciót mutattak és oligo-anuria alakult ki, mely diureticus kezelésre nem javult haemodialysist kezdtünk.

A kezelés részeként azonnal, profilaxis céljából parenteralisan naponta kétszer 500 mg Imipenemum-ot adtunk. A kezelést 8-10 napig folytattuk.

A célzott antibiotikum kezelést műtét, vagy PPD során nyert elhalt szövetből, illetve gennyből, haemoculturából történt tenyésztés és antibiotikum érzékenység alapján végeztük.

Az erős fájdalom és paralyticus tünetek enyhítésére összesen 28 (45,9%) betegnél tartós epiduralis anaesthesiát kezdtünk és mindaddig fenntartottuk, míg a betegnek fájdalmai voltak.

Az ANP kezelési algoritmusát a 5. ábrán tüntettem fel.



5. ábra Az acut necrotizáló pancreatitis kezelési algoritmusa

Septicus tünetek megjelenésekor hasi UH, szükség esetén CT vizsgálatot végeztünk az esetleges septicus góc kimutatására. Ezzel egyidőben a behelyezett PPD, il. drainekből, szükség esetén haemoculturából törekedtünk a septicus tünetek kifejlődéséért felelős kórokozó kimutatására és az antibiotikum érzékenység meghatározására.

4.6. Naso-jejunalis szonda táplálás

A Intenzív Terápiás Osztályra történt felvételt követő 48 órán belül endoscop segítségével naso-jejunalis táplálószondát vezettünk le a második jejunum kacsba. Az első néhány órában natív vagy kontrasztanyag hasi rtg felvételen ellenőriztük a szonda helyzetét (6. ábra). A tápláló katéterbe 100 ml Cerucal[®]-os, steril sóoldatot adagoltunk, hogy elkerüljük annak kicsúszását.



6. ábra A naso-jejunalis szonda helyzete

A naso-jejunalis szondába adott kontrasztanyag a jejunumban jelenik meg.

Másnap megkezdjük az enterális táplálást. Fokozatosan emeltük a napi tápszer mennyiséget és 25-30 kcal/tskg/die energia mennyiséget biztosítottuk. Ez átlagosan napi 1500-2000 ml Stresson[®], Stresson Multifibre[®], Nutrison Fibre[®] tápszer mennyiségnek felelt meg. A tápszert enterális pumpa segítségével 90-100 ml/h sebességgel adagoltuk (7. ábra).



7. ábra A naso-jejunalis enterális szondatáplálás kivitelezése

Naso-jejunalis szondán keresztül enterális pumpával történik a táplálás.

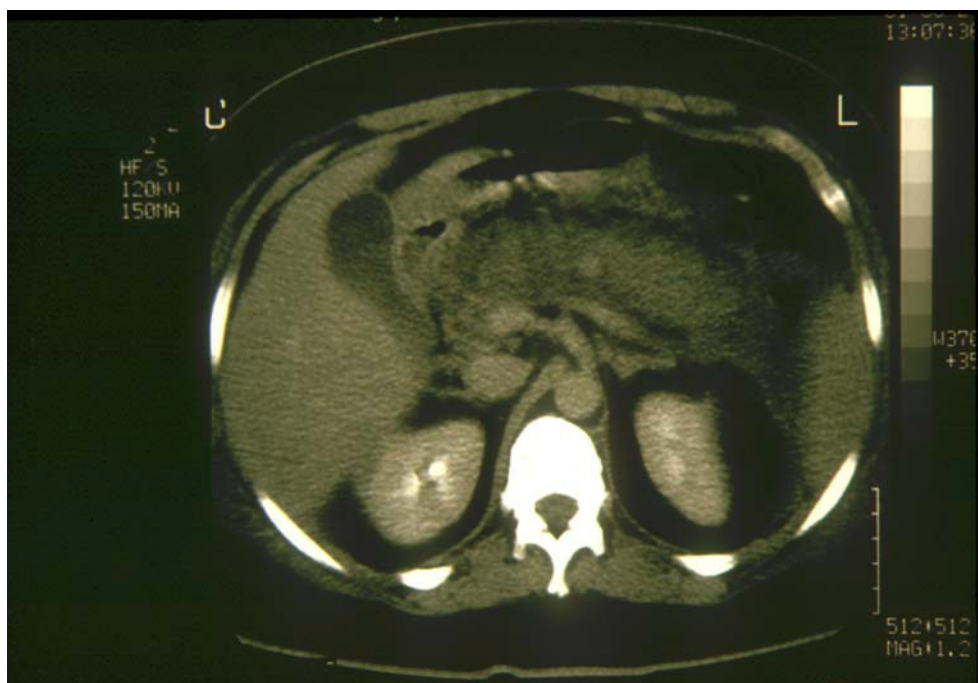
Amennyiben hasmenés, vagy puffadás alakult ki, az adagolás sebességét csökkentettük.

A naso-jejunalis enterális táplálást mindaddig folytattuk, amíg a betegség nem gyógyult. Ekkor pancreas-enzym pótlással kiegészítve fokozatosan megkezdjük a per os táplálást.

Enzympótlás céljából enterosolvens pancreas-enzym kivonatot (3X25000 E Panzytrat®, vagy Kreon®) alkalmaztunk.

4.7. Percutan peripancreaticus folyadékgyülem drainage

Amennyiben a CT vizsgálat a peripancreaticus régióban körülírt, az atlantai klasszifikációnak megfelelő akut folyadékgyülemet igazolt, - összesen 22 esetben (36,1%)- CT, vagy UH vezérelt percutan peripancreaticus drainaget végeztünk (8-9. ábra).



8. ábra Peripancreaticus folyadékgyülem CT képe

A pancreas előtt, a bursában nagy kiterjedésű akut folyadékgyülem helyezkedik el.

Nemcsak steril folyadékgyülem esetén draináltuk az üreget, hanem abban az esetben is, ha a punctio során gennyet nyertünk.

Amennyiben több drainálható gyülem is volt, azokba külön-külön pig-tail kathetert vezetünk. A 22 beteg közül 4 (18,1%) betegnél egyszerre több folyadékgyülemet is csöveztünk.

A kezelés megkezdésekor és később akár többször is lehetőség volt a drainált váladékból baktérium és gombatenyésztésre anyagot küldeni. A baktérium illetve gomba identifikálása mellett antibiotikum érzékenység alapján lehetőségünk volt célzott antimikrobás kezelést alkalmazni.

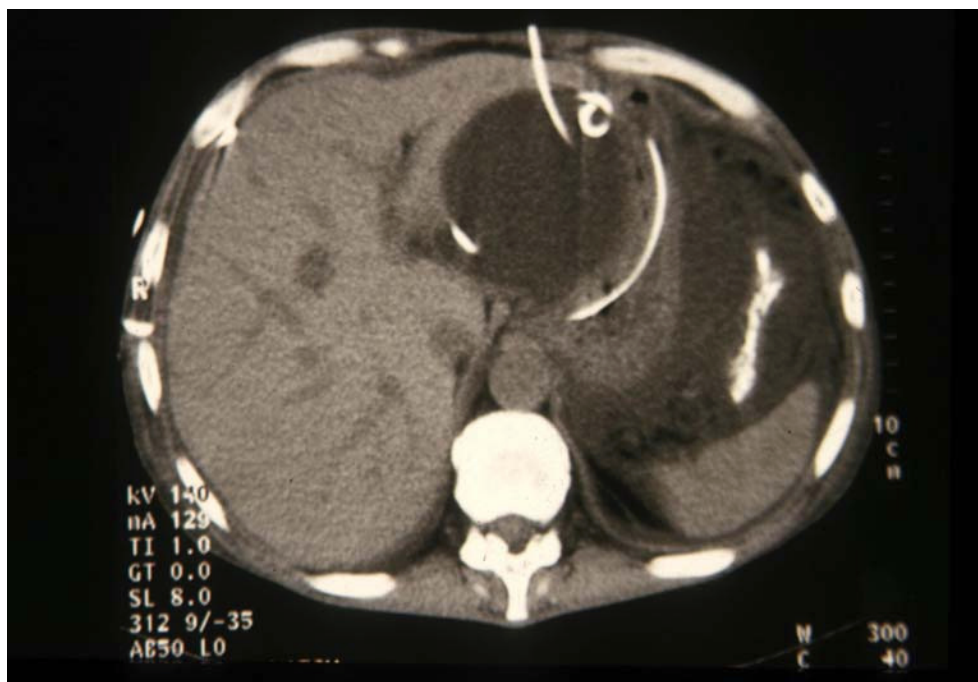
A drainekeket naponta két-három alkalommal a sterilitás betartása mellett fiziológiás sóoldattal átöblítettük mindaddig, amíg az üreg feltisztult.

A folyadékgyülemek közül azokat, amelyek hígabb tartalmúak voltak vékonyabb, a gennyet, sok szövettörmeléket tartalmazókat vastagabb drainekekkel kezeltük.

A pig-tail katéteren ürült váladék mennyiségét naponta ellenőriztük, és 3-4 naponta az üreg méretét UH vizsgálattal ellenőriztük (4. ábra).

A draint akkor távolítottuk el, ha az ürített váladék mennyisége napi 10-15 ml-nél kevesebb volt, tartalma teljesen feltisztult és az újabb bakteriológiai vizsgálat során kórokozó nem tenyésztett ki. A drain eltávolítását követően néhány nappal kontroll UH vizsgálatot végeztünk.

A peripancreaticus folyadékgyülemet akkor tekintettük gyógyultnak, ha a kontroll UH vizsgálat alkalmával nem észleltünk folyadék tartalmú üreget.



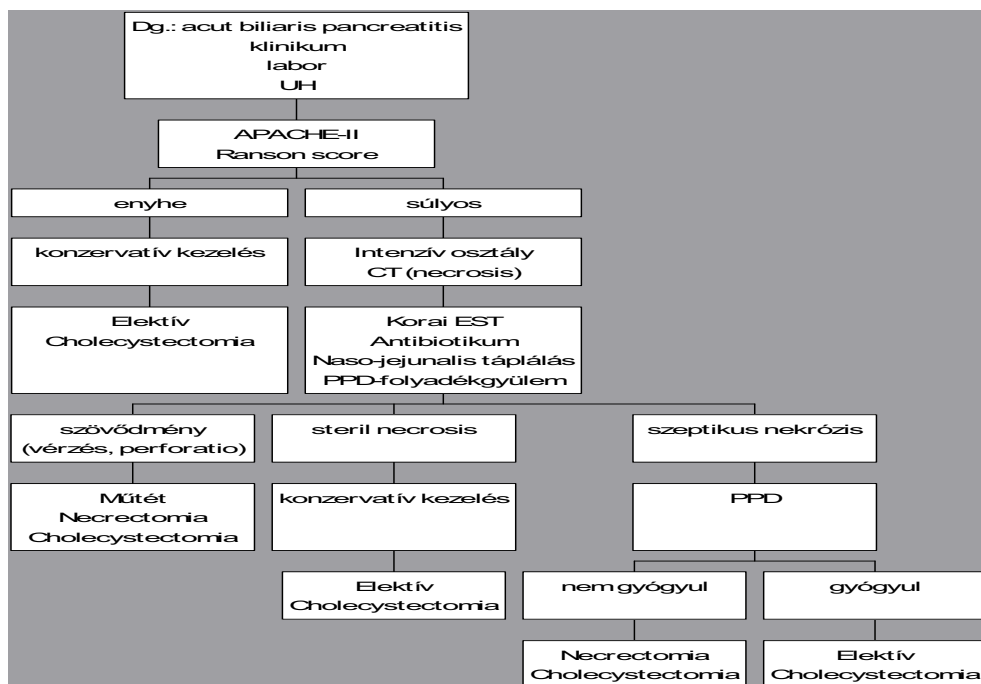
9. ábra Peripancreaticus folyadékgyülem drainage

A pancreas előtt elhelyezkedő acut folyadékgyülem. Az üregben látható a PPD során behelyezett pig-tail katéter.

4.8. Biliaris eredetű pancreas-necrosis kezelése

Epeköves eredet esetén, ha a betegség kialakulása óta nem több mint 2-3 nap telt el, a betegség kialakulása óta összesen 9 betegnél, azaz a biliaris ANP miatt kezelték 69,2%-ban urgens endoscopos sphincterotomiát és a choledochus kő eltávolítását végeztük. A többi 4 betegnél az irodalmi ajánlások alapján az időfaktor miatt az EST elvégzését nem tartottuk indokoltnak.

A biliaris eredetű ANP kezelési sémáját a 10. ábrán tüntettem fel.



10. ábra A biliaris ANP kezelési algoritmusa

Amennyiben a septicus pancreas-necrosis miatt a beteget meg kellett operálni a necrectomia alkalmával valamennyi esetben elvégeztük a cholecystectomiát. A ductus chledochus tehermentesítésére a műtétet

cysticus drainage-val egészítettük ki. A cysticus draint „ejtésre” helyeztük, és csak akkor távolítottuk el, ha kontroll cholangiographia alkalmával epeelfolyási akadály nem volt.

Ha az ANP műtéti kezelés nélkül gyógyult elektív laparoscopos cholecystectomiát végeztünk.

4.9. Műtéti kezelés

Amennyiben a PPD ellenére az általános állapot romlott vagy nem javult, a septicus tünetek nem szűntek meg és a sebészi kezelés egyéb indikációit (perforatio, peritonitis, vérzés) észleltük, műtétet végeztünk.

A 61 beteg közül összesen 49-nél (80,3%) kellett egy vagy több műtétet végezni a 6. táblázatban feltüntetett indikációk alapján.

Mások és saját korábbi tapasztalataink alapján törekedtünk arra, hogy az első műtétet a betegség kezdetétől minél későbbi időpontban végezzük.

Az összes operált betegek közül korai, 7-10 napon belüli időpontban csak 9 (18,4%) betegnél történt műtét. E betegeknél acut hasi katasztrófa tünetei indokolták a sürgős műtétet. A 9 beteg közül 5 esetben epeköves eredetű, gangrenás acut cholecystitis volt a műtéti indikáció.

A többi 40 (81,6%) betegnél sikerült az első műtétet prolongálni a kezelés második hetére, vagy későbbre (VI. táblázat).

Steril necrosis esetén műtétet csak akkor indikáltunk, ha a beteg állapota a konzervatív és/vagy PPD kezelés ellenére romlott, a kialakult MOF 72 órán belül nem javult. A CT vizsgálat során kimutatott necrosist önmagában nem tekintettük műtéti indikációnak, de septicus tünetek (láz, hidegrázás, fokozott süllyedés, fehérvérsejtszám, CRP érték emelkedése és pozitív PCT) esetén műtétet indikáltunk.

Betegeinknél FNA helyett folyadékgyülemek esetén drainaget alkalmaztunk, és ennek során igazoltuk a fertőzést. Az operált 49 beteg közül 15-nél (30,6%) a PPD ideje alatt tudtuk igazolni a folyamat fertőzöttségét. További 12 betegnél

(24,5%) a klinikai tünetek és laboreltérések, valamint az UH vizsgálatok alapján állítottuk fel a műtéti javallatot.

Tíz betegnél (20,4%), olyan esetekben amikor felmerült a necrosis felülfertőződése és PPD-t nem terveztünk a szeptikus szövődmények kimutatására procalcitonin gyors tesztet (PCT) is végeztünk. Pozitívnak tekintettük a teszt eredményét, ha annak értéke nagyobb volt, mint 0,5 ng/ml volt. E 10 betegnél a műtéti leletet és a necrectomia során eltávolított szövettörmelék, vagy genny mikrobiológiai eredményét összevetettük és meghatároztuk a vizsgálat találati pontosságát.

VI. táblázat A 49 operált beteg első műtéteinek indikációi

Műtéti indikáció	Betegek	%
Korai műtét:	9/49	18,4
Akut has	9/49	18,4
Késői műtét:	40/49	81,6
Inficiált necrosis	30/49	61,2
Konzervatív kezelésre nem javuló MOF	10/49	20,4

A műtétet valamennyi esetben felső ívelt haránt laparotomiából végeztük (14. ábra). Ez a behatolás jó feltárást biztosított a hasnyálmirigy felkeresésére, a retrocolicus terek és a retroperitoneum explorálására, könnyen elvégezhető volt a cholecystectomy, ellátható volt a gyomor, a duodenum, a vékony- és vastagbél sérülése, perforációja. A hasüreget ebből a metszésből jól ki lehetett öblíteni.

A műtét első lépéseként lekötések között átvágtuk a ligamentum gastrocolicumot, figyelve arra, hogy a gyulladás és a necrosis következtében

felkapott mesocolont megkíméljük. A bursa omentalis megnyitását követően megkerestük a pancreast és elvégeztük a necrectomiát (11. ábra).

Az elhalt részeket tompán, ujjal választottuk el az ép pancreastól, ügyelve arra, hogy az ne sérüljön. A műveletet gyakori fiziológiás sóoldattal való öblítésekkel egészítettük ki. Az esetleges vérzéseket gondosan csillapítottuk.



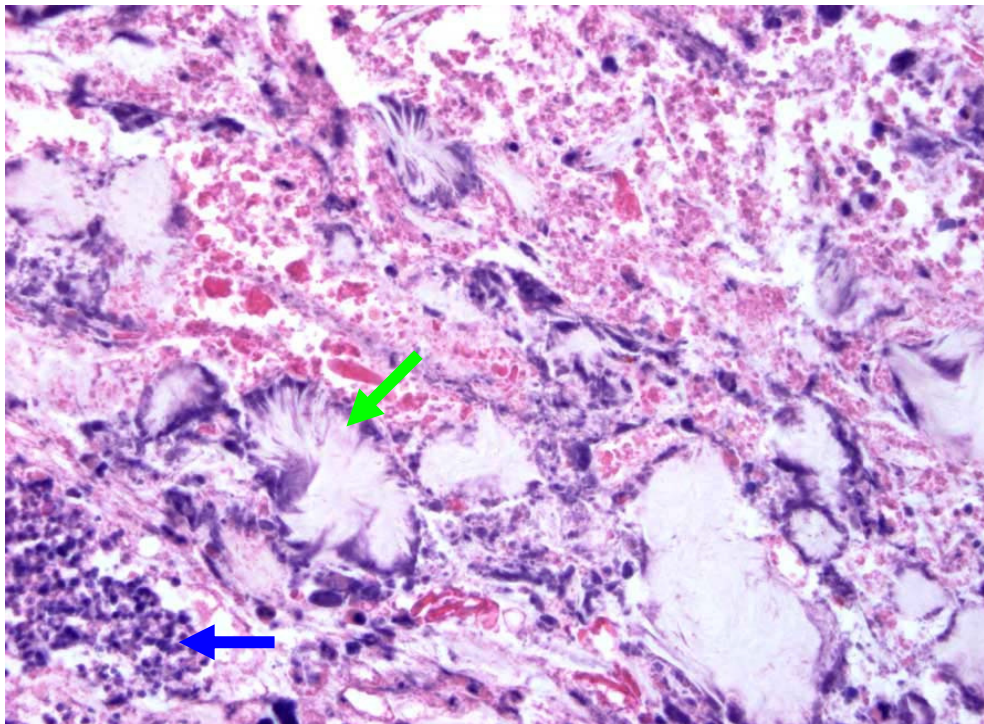
11. ábra Necrectomiával eltávolított elhalt pancreas szövet

Műtét során eltávolított necroticus pancreas részleteken zsírszappan képződés és bevérzések figyelhetők meg.

Az eltávolított szövettörmelékeket szövettani vizsgálatra küldtük (12-13. ábra).

A pancreas területén és távolabb kialakult necrosisból, illetve tályogból minden esetben anyagot vettünk baktérium és gombatenyésztésre, valamint antibiotikum érzékenység meghatározására.

A necrosis lehetséges terjedésének megfelelően a colon flexura hepatica és lienalis mobilizálása után a colon ascendens és descendens ébrényi tapadásának átvágásával a retrocolicus, retroperitonealis térbe jutottunk. Amennyiben itt necrosist észleltünk, elvégeztük a necrosectomiát. Ilyenkor a retrocolicus térbe szívó-öblítő drainage-t helyezünk be.



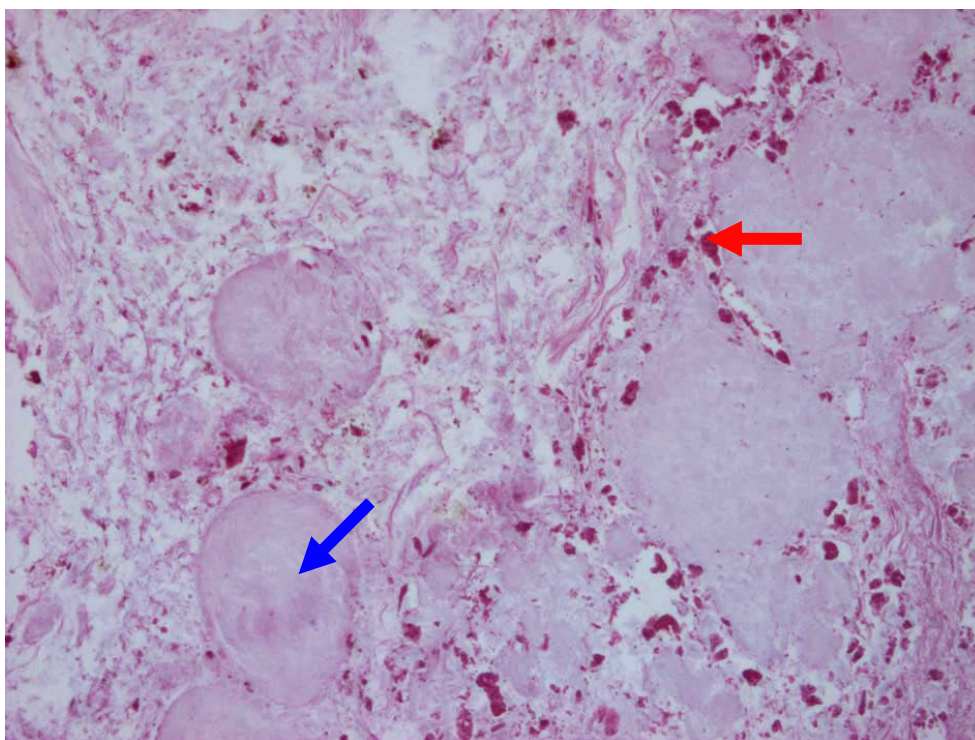
12. ábra Eltávolított pancreas-necrosis szövettani képe

Haematoxylin–Eosin festés. A kék nyíl lobsejtes beszűrődésre, a zöld nyíl kalcifikációra mutat.

Biliáris eredet esetén elvégeztük a cholecystectomiát és cysticus drainage-t helyeztünk be.

A műtét végén jobb és bal felől vastag furulya drainekeket fektettünk a bursa omentalisba. Ezeken keresztül történt a postoperatív zárt bursa omentalis öblítés. A drainekek behelyezése után rekonstruáltuk a ligamentum gastrocolicumot. A

hasüreget langyos fiziológiás sóoldattal gondosan kiöblítettük és a Douglas üregbe egy másik draint helyeztünk (14. ábra). A hasfal zárása előtt a szívó-öblítő drainage működését mindig ellenőriztük.



13. ábra Eltávolított pancreas-necrosis szövettani képe

Haematoxylin-Eosin festés. A kék nyíl az elhalt pancreas acinusokra, a piros nyíl bevérzéses területre mutat.

A hasfalat rétegesen zártuk. Nyitott has kezelést csak régebben alkalmaztunk sorozatos relaparatómiák során.

Azokban az esetekben, amikor a CT vizsgálat során izolált jobb vagy bal oldali lumbalisan elhelyezkedő körülírt necrosis igazolódott - összesen 3 esetben - lumbalis feltárást alkalmaztunk. A lumbotomiás behatolásból feltártuk a retroperitonealis teret, megkerestük a necrosist, vagy tályogot. Elvégeztük a

necrectomiát, majd a retroperitonealis térbe öblítésre alkalmas drainekeket helyezettünk be.

Műtét után napi 1500-3000 ml fiziológiás sóoldattal zárt bursa omentalis öblítést végeztünk.



14. ábra Postoperatív állapot, a zárt bursa omentalis öblítés

Az felső ívelt haránt laparotomiából operált betegnél, kétoldatról a bursa omentalisba helyezett vastag furulya draineken keresztül zárt bursa omentalis öblítés látható.

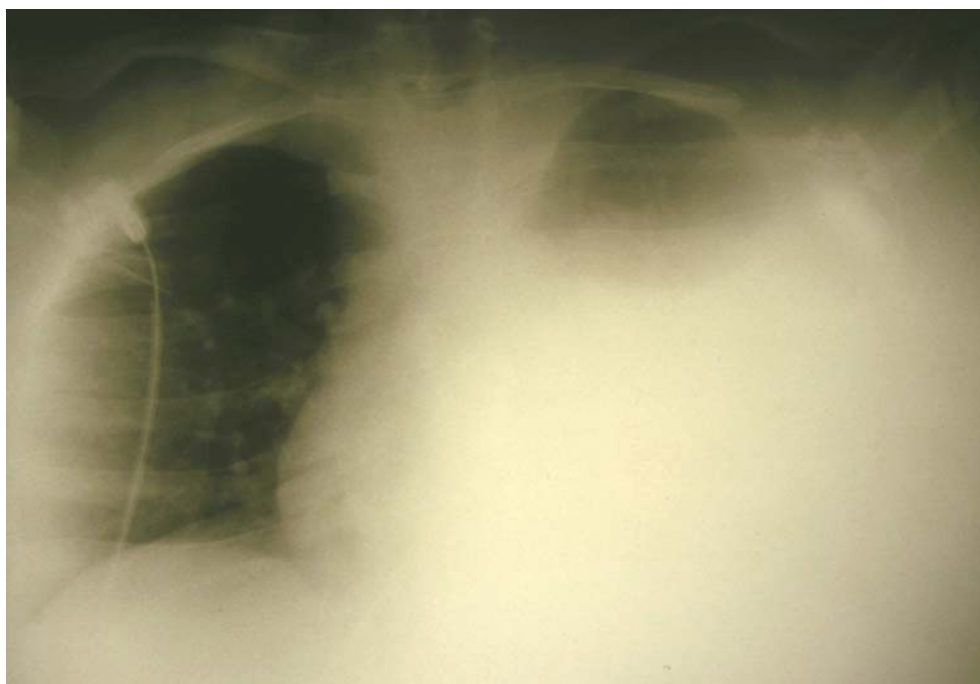
Az öblítő kezelést mindaddig folytattuk, amíg a kifolyó öblítő oldat fel nem tisztult és pancreas szövettörmelék már nem ürült. Ha draineke az öblítés elhagyása után sem vezettek, a septicus tünetek megszűntek, és UH vizsgálatkor a bursában folyadék nem ábrázolódott, azokat eltávolítottuk.

5. Eredmények

5.1. Korai eredmények

A 61 beteg naso-jejunális enterális táplálása során 15 esetben (14,6%) észleltünk enyhe átmeneti hasmenést és puffadást. A panaszok a tápszer adagolásának lassításával valamennyi betegnél megszűntek. A tápláló szonda eldugulása és kicsúszása miatt 5 esetben (8,2%) annak cseréjét kellett elvégezni.

Hét betegnél (11,5%) nagyobb mennyiségű mellúri folyadékot észleltünk (15. ábra), melyek közül háromnál a mellkas drainálását és tartós szívó kezelését kellett végezni. A folyadékgyülem valamennyi betegnél megszűnt.



15. ábra Baloldali mellkasi folyadékgyülem, drainálás előtt

A baloldali mellüregben a hilusig érő folyadék látható, mely a mellkas drainálását tette szükségessé.

Sokszervi elégtelenség 13 betegnél alakult ki, mely 10 betegnél a konzervatív és/vagy műtéti kezelésre megszűnt.

ARDS 5 betegnél alakult ki, melyek közül 4 konzervatív kezelés hatására gyógyult.

Két betegnél a chronicus alcoholismus miatt delirium tremens alakult ki, mely gyógyszeres kezelésre megszűnt.

ANP miatt kezelt betegek közül 12 beteg (19,7%) gyógyult műtét nélkül. Öt beteg a konzervatív kezelésre, 7 a konzervatív kezelés és PPD együttes hatására gyógyult.

A csak konzervatív kezelésre gyógyultaknál az átlagos ápolási napok száma 28 (22-43 nap) volt.

A csak PPD-al kezelt betegeknél a folyadékgyülem átlagos drainálási ideje 26,8 nap volt. Ezeknél a betegeknél az átlagos ápolási napok száma 37,4 (24-56 nap) nap volt. A drainált 7 beteg közül 4-nek a folyadékgyüleme, a pig-tail katéterből nyert váladék mikrobiológiai vizsgálata során fertőzöttnek bizonyult.

A 22 beteg közül akiknél peripancreaticus drainage történt 15-nél (68,2%) műtéti kezelést is kellett alkalmazni. A PPD előnye ezekben az esetekben az volt, hogy a műtét időpontját sikerült későbbre tervezni. Ebben a betegcsoportban korai műtét nem volt.



16. ábra Fertőzött peripancreaticus folyadékgyülem CT képe

A pancreas előtt elhelyezkedő akut folyadékgyülembe levegő buborékok láthatók. A PPD során leszívott folyadék bakteriális fertőzöttsége igazolódott.

Azok a betegek, akiknél PCT vizsgálat is történt (mind a 10 esetben a PCT érték nagyobb volt, mint 0,5 ng/ml) műtéti kezelésben részesültek. Valamennyi betegnél (100%) a műtéti lelet és a bakteriológiai vizsgálat eredménye igazolta a bakteriális kontaminációt.

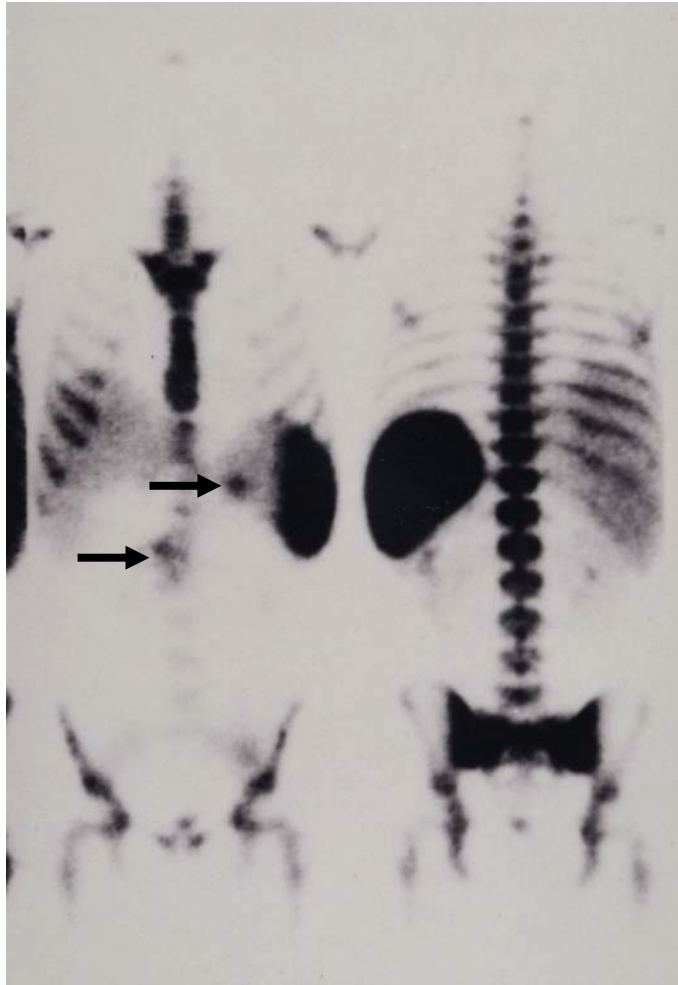
A 49 operált beteg 38,8%-nál, azaz 19 betegnél kellett összesen 39 újabb műtétet végezni. Az összes operált betegre vonatkoztatva átlagosan 1,8 műtétet végeztünk. A reoperációk száma 9 betegnél egy, 5 betegnél kettő, 3 betegnél három, és egy-egy betegnél 4 illetve 7 volt.

VII. táblázat A 39 reoperáció indikációi

Műtéti indikáció	Betegek	%
Septicus góc, tályog, peritonitis <i>Th.: necrectomia, oncotomia, drainage</i>	17/39	43,6
Konzervatív kezelésre nem javuló MOF <i>Th.: necrectomia, drainage</i>	6/39	15,4
Vérzés <i>Th.: ligatura, tamponade</i>	8/39	20,5
Colon necrosis <i>Th.: Hartmann resectio</i>	4/39	10,3
Gyomor-bél perforatio <i>Th.: sutura</i>	4/39	10,3

Reoperációt akkor indikáltunk, ha szeptikus góc, vagy tályog maradt vissza, illetve alakult ki, továbbá ha valamilyen más szövődmény (vérzés, colon, gyomor perforáció, peritonitis) igazolódott, illetve ha a kialakult MOF konzervatív kezelésre 72 órán belül nem javult. A reoperációk okai a VII. táblázatban láthatók.

A reoperáció indikációja legtöbbször, összesen 14 (45,2%) esetben septicus góc, tályog és peritonitis volt. A residuais tályog kimutatásában az UH és CT vizsgálatot alkalmaztunk (16. ábra). Két esetben az inficiált necrosis kimutatásában izotópos leukocyt scintigraphia segített (17. ábra).



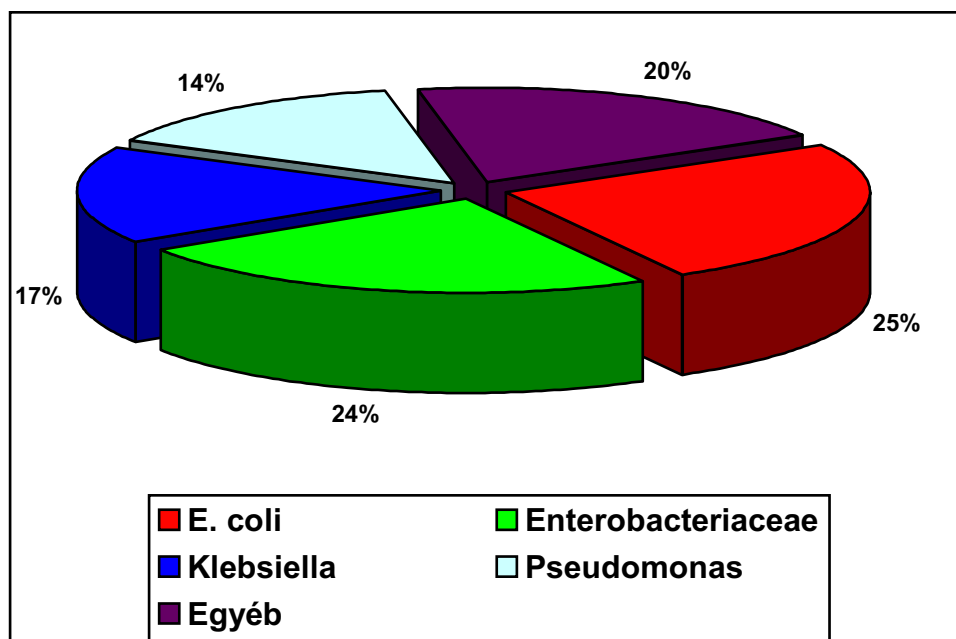
17. ábra Leukocyta scintigraphia

A nyilak a pancreas és mesenterium gyök területén jelzett dúsulásra mutatnak. Műtét során a jelzett területen tályogot találtunk

A reoperációt az első műtéti behatolásból végeztük. A műtéti taktika és a posztoperatív zárt bursa omentalis öblítés ugyanaz volt, mint az első műtétnél.

A 61 beteg közül 52 betegnél septicus necrosist igazoltunk. E betegek közül a tenyésztések során 15-nél csak egy, 37-nél többféle baktérium jelenléte is igazolódott. A leggyakoribb kórokozó az Enterobacter, az Escherichia coli, a Klebsiella pneumoniae és a Pseudomonas aeruginosa volt. A betegek közül 32-

szer (25,4%) *Escherichia coli*, 30-szor *Enterobacteriaceae* species(23,8%), 21-szer (26,7%) *Klebsiella pneumoniae*, 18-szor (14,3%) *Pseudomonas aeruginosa* tenyésztett ki. A többi 25 esetben egyéb ritkább baktériumokat igazolt a bakteriológiai vizsgálat (18. ábra).



18. ábra Az 52 septicus necrosis miatt kezelt betegből kitenyésztett baktériumok megoszlása

Hét betegnél (11,5%) gombás fertőzés súlyosbította a klinikai képet.

A vérzések miatti 8 reoperáció (4 beteg) közül két esetben az arteria pancreaticoduodenalisból és egy esetben a véna lienalisból történt vérzés miatt az ér lekötését, illetve elvarrását végeztük. A többi 5 esetben DIC okozta diffúz vérzés miatt tamponade történt. Négy esetben collagen szivacsot és egy esetben Surgicel[®] hálót is helyeztünk a vérzésre. A tampont műtéti készenlét mellett

csak 48 óra elteltével vettük ki. A három vérzéses szövődmény miatt operált beteg közül csak egy gyógyult meg.

A három vastagbél szövődmény közül kettő a colon transversumon és egy a flexura lienalis területén kialakult segmentalis elhalás, illetve perforatio volt. Valamennyi betegnél a sérült, elhalt szakasz Hartmann szerinti resectioja történt. A műtéttel kapcsolatos szövődményt nem észleltünk, de a három beteg közül egyet a betegség súlyos lefolyása miatt elvesztettünk.

Gyomor, ill. vékonybél perforációt egy, ill. egy betegnél 3 alkalommal észleltünk. Az átfürödés elvarrását végeztük.

A vékonybél perforáció miatt kezelt betegünkönél a perforáció kétszeri elvarrása után is varratelégtelenség lépett fel, ezért harmadjára csak a lokalizált perforáció környékének drainageját végeztük, melynek eredményeképp később spontán záródó sipoly keletkezett.

A 61 pancreas-necrosis miatt kezelt betegünk közül 51, azaz a betegek 83,6%-a gyógyult. A gyógyultak közül 4 betegnél pseudocysta alakult ki, mely hat héttel a kezelés után sem gyógyult, ezért cystogastrostomiát, illetve cystoduodenostomiát kellett végezni. Az összes gyógyult betegnél az átlagos ápolási napok száma 43,3 (3-120) nap volt.

A vizsgált beteganyagban összesen 10 beteget veszítettünk el, az összmortalitás 16,4% volt (VIII. táblázat).

A steril necrosis miatt kezelt 9 betegnél nem volt mortalitás. Mind a 10 meghalt betegünkönél fertőzött necrosist igazoltunk. A septicus necrosis miatt kezelték (52 beteg) átlagos halálozása 19,2% volt.

A meghaltak közül 4 beteg idősebb volt, mint 60 éves és kettőnek előrehaladott NYHA III. stádiumú ISZB-je volt.

Az meghaltak életkora magasabb (49,9 vs. 44,4 év) volt, mint az egész betegcsoporté.

E 10 betegnél az átlagos műtéti szám (2,6 vs. 1,4) magasabb volt, mint az összes operált betegcsoportban. Közülük háromnál vérzés miatt többszöri reoperáció történt. Egy másik esetben colon necrosis miatt Hartmann resectio történt. Egy-egy betegnél dystrophia musculorum progressiva, illetve chronicus alcoholismus talaján kialakult delirium tremens súlyosbította a betegséget.

VIII. táblázat ANP miatt kezelt meghaltak halálukai

A halál oka	Életkor, nem
MOF	45 éves férfi
Sepsis	41 éves férfi
ARDS	44 éves férfi
Insuffitientia cardiorespiratorica	72 éves nő
MOF	33 éves férfi
Sepsis	34 éves férfi
Insuffitientia cardiorespiratorica	80 éves nő
DIC, shock haemorrhagica	62 éves férfi
Sepsis	40 éves férfi
DIC, shock haemorrhagica	48 éves nő

5.2. A korai eredmények összehasonlító elemzése

Új kezelési módszerek (Imipenem antibiotikum prevenció, korai nasojejunalis táplálás, percutan peripancreaticus drainage) bevezetését követő 61 beteg („B” csoport) kezelési eredményeit összehasonlítottam egy korábbi 70 beteget tartalmazó („A” csoport) csoportéval.

A két csoportban a betegek nem és kor szerinti megoszlása tekintetében χ^2 próba, illetve kétmintás U próba alkalmazása során szignifikáns különbség nem volt. A betegség etiológiáját tekintve χ^2 próba, illetve Fischer-féle exact teszt segítségével végzett összehasonlításakor szignifikáns különbséget nem észleltünk a két csoport között (IX-X. táblázat).

IX. táblázat Az ANP miatt kezelt két betegcsoport nem és kor szerinti megoszlása

	„A” csoport (n=70)	„B” csoport (n=61)
Férfi	49 (70%)	42 (68,9%)
Nő	21 (30%)	19 (31,1%)
Átlagéletkor (év)	47,2 (23-80)	44,4 (26-87)
Férfiak átlagéletkora (év)	44,2 (23-71)	42,4 (25-68)
Nők átlagéletkora (év)	53,6 (28-80)	48,2 (26-87)
P<0,05		

A két betegcsoport alapvetően csak a kezelési elvekben különbözött. Az első, „A” betegcsoportban Ceftriaxon-Metronidazol antibiotikum prevenciót

alkalmaztunk. Tápláló jejunostomiát csak a második műtét során helyeztünk be, addig parenteralis táplálást alkalmaztunk. Ebben a csoportban nem ált módunkban percutan peripancreaticus drainaget alkalmazni, ezért a nagykiterjedésű peripancreaticus folyadékgyülem, mint akut hasi történés műtéti indikációt képezett.

A műtét egyéb indikációit tekintve a két betegcsoport lényegesen nem különbözött.

X. táblázat ANP miatt kezelt két betegcsoport etiológiai megoszlása

Etiológia	„A” csoport (n=70)	„B” csoport (n=61)
Alkoholfogyasztás	51 (72,9%)	42 (68,9%)
Epekövesség	15 (21,4)	13 (21,3%)
Trauma	-	4 (6,6%)
Hyperlipidaemia	4 (5,7%)	4 (6,6%)
ERCP	2 (2,8%)	3 (4,9%)
Ismeretlen	3 (4,3%)	2 (3,3%)
P<0,05		

Mindkét csoportban törekedtünk a késői, 7-10 napon túli, halasztott műtétre.

A műtéti technika és a posztoperatív öblítő kezelés tekintetében a két csoport nem különbözött.

Vizsgáltam az Imipenem antibiotikum prevenció, a korai nasojejunalis táplálás és a percutan peripancreaticus drainage együttes alkalmazásának hatását

- a korai és késői műtétek és műtét nélkül kezelték arányára,
- reoperációk számára
- az átlagos műtéti számra
- a steril és septicus necrosisok előfordulási arányára
- az átlagos ápolási napok számára
- és a túlélésre.

XI. táblázat ANP miatt korai műtéttel kezelt betegek adatai

	„A” csoport n=70	„B” csoport n=61
korai műtét	23 (32,9%)	9 (14,8%)*
Műtéti indikáció:		
Acut has	4/23 (17,4%)	9/9 (100%)
Romló általános állapot/MOF*	12/23 (52,2%)	-
MOF*	7/23 (30,4%)	-
Reoperált betegek	23/23 (100%)	6/9 (66,7%)*
Reoperációk száma	39	11
Reoperáció indikációja:		
Septicus góc, tályog, peritonitis	37/39 (94,9%)	7/11 (63,6%)
MOF*	-	-
Vérzés	2/39 (5,1%)	2/11 (18,3%)
Colon necrosis/perforatio	-	1/11 (9,1%)
Vékonybél perforatio	-	1/11 (9,1%)
Mortalitás	9/23 (39,1%)	3/9 (33,3%)

MOF: konzervatív kezelésre nem javuló MOF

* szignifikáns különbség az „A” és a „B” csoport között

P<0,05

A korai műtétek száma az „A” csoportban 23 (32,9%) a „B” csoportban 9 (14,8%) volt. A két csoport között χ^2 próba segítségével a különbség szignifikáns volt. A műtét indikációit a XI. táblázatban tüntettem fel.

A korai műtéttel kezelt betegek közül az „A” csoportban 23-nál, azaz valamennyi betegnél reoperáció történt, míg a „B” csoportban csak 6-nál, azaz a betegek 66.7%-ánál kellett újabb műtétet végezni. Az „A” csoportban χ^2 próba alkalmazása során szignifikánsan több volt a reoperáltak száma.

XII. táblázat ANP miatt késői műtéttel kezelt betegek adatai

	„A” csoport n=70	„B” csoport n=61
Késői műtét és műtét nélkül kezelték	47 (67,1%)	40+12 (85,2%)*
Műtéti indikáció:		
Inficiált necrosis	23 (48,9%)	30 (75%)
Romló általános állapot	10 (21,3%)	-
MOF*	14 (29,8%)	10 (25%)
Reoperált betegek	16 (34%)	13 (32,5%)
Reoperációk száma	25	28
Reoperáció indikációja:		
Septicus góc, tályog, peritonitis	18/25 (72%)	10/28 (35,7%)
MOF*	4/25 (16%)	6/28 (21,4%)
Vérzés	2/25 (8%)	6/28 (21,4%)
Colon necrosis/perforatio	1/25 (4%)	3/28 (10,7%)
Vékonybél perforatio	-	3/28 (10,7%)
Mortalitás	9/47 (19,1%)	7/40+12 (13,5%)

MOF: konzervatív kezelésre nem javuló MOF

* szignifikáns különbség az „A” és a „B” csoport között

P<0,05

A késő műtéttel kezelt betegek közül az „A” csoportban 16-nál (34%), míg a „B” csoportban csak 13-nál (32,5%) kellett újabb műtétet végezni, a XII. táblázatban feltüntetett indikációk alapján. A két csoport között a reoperáltak száma viszonylatában χ^2 próba ($P<0,05$) során szignifikáns különbséget nem észleltünk. Hasonlóan nem volt szignifikáns a különbség a reoperációk száma között sem (kétmintás U próba, $P<0,05$).

Az „A” csoportban a betegek 100%-a, míg a „B” csoportban csupán a betegek 80,3%-a került műtetre. A két betegcsoportra vonatkoztatott átlagos műtéti szám 1,91, illetve 1,44 volt, mely különbség kétmintás U próba során nem volt szignifikáns ($P<0,05$).

Az „A” csoportban két betegnél (2,9%), míg a „B” csoportban 9-nél (14,5%) volt a necrosis steril. A steril necrosis előfordulási gyakorisága tekintetében a két csoport között a különbség szignifikáns volt (Fischer-féle exact teszt, $P<0,05$).

Az átlagos ápolási napok száma az első csoportban 63,2 (3-128), a második csoportban 43,3 (3-120) nap volt. A két betegcsoport közötti különbség kétmintás U próbával végzett összehasonlítás során szignifikánsnak bizonyult ($P<0,05$).

Az összmortalitás az „A” csoportban 25,7%, a „B” csoportban 16,4% volt. A két csoport között a különbség χ^2 próba alkalmazása ($P<0,05$) során nem volt szignifikáns.

Összefoglalva, az ANP kezelésére a 90-es évek elejétől fokozatosan bevezetésre került, és 1996. január 1-től minden betegnél alkalmazott Imipenem profilaxis, a korai naso-jejunalis táplálás és percutan peripancreaticus drainage

együttes alkalmazása szignifikánsan csökkentette a korai műtétek számát, és nem szignifikánsan csökkentette az átlagos műtéti számot. Az új kezelési módszerek szignifikánsan csökkentették az ápolási napok számát. A mortalitás csökkenése is jelentős volt.

5.3 Késői eredmények, Quality of life

A késői eredmények vizsgálatára a magyarországi viszonyokhoz adaptált SF-36 kérdőívet használtuk. A 8 csoportba tartozó kérdéseket kiegészítettük emésztési panaszokra, diabetes mellitusra, ismételt pancreatitis miatti kezelésre és az ajánlott diéta tartására vonatkozó kérdésekkel (XIII. táblázat).

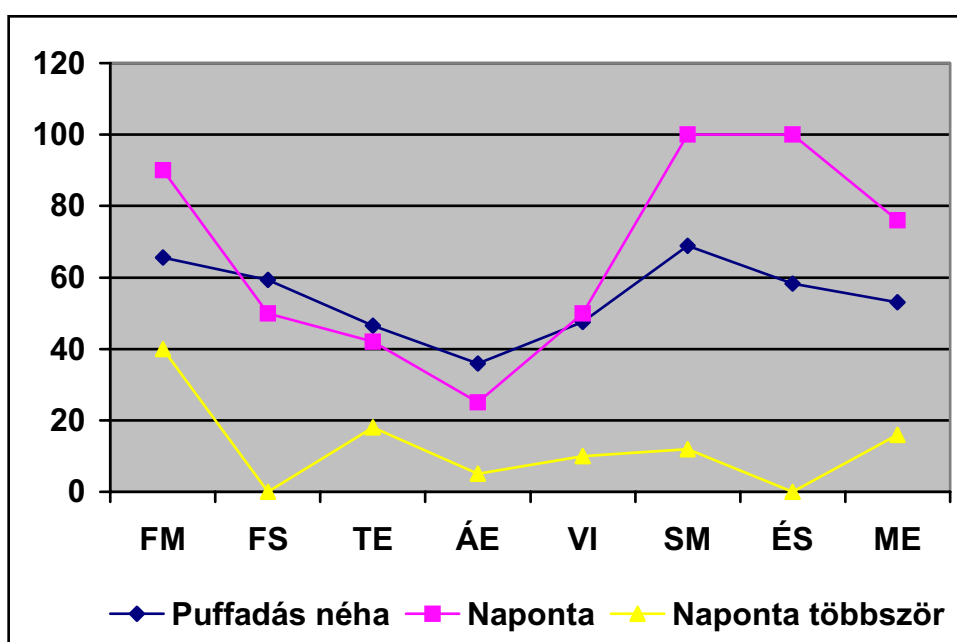
XIII. táblázat SF-36 kérdőív kérdéscsoportjai a kiegészítő kérdésekkel

Dimenziók	Rövidítés
1. Fizikai működés	FM
2. Fizikai szerep	FS
3. Testi fájdalom	TF
4. Általános egészség	ÁE
5. Vitalitás	VT
6. Szociális működés	SM
7. Érzelmi szerep	ÉS
8. Mentális egészség	ME
9. Speciális kérdések:	1. Gyógyulása óta kezelték-e hasnyálmirigy gyulladás miatt? 2. Tartja-e a javasolt diétát? 3. Van-e cukorbetegsége kórházi kezelése óta? 4. Osztályunkon történt kezelése óta fogyott-e? 5. Van-e székürítési panasza? 6. Milyen az étvágya? 7. Van-e puffadásos panasza? 8. Van-e hányingere? 9. Szokott-e hányni?

A kérdőíveket felbélyegzett válaszborítékkal küldtük el, 25 véletlenszerűen kiválasztott ANP miatt kezelt betegnek. A megválaszolt kérdőíveket az SF-36 kérdőívhez kidolgozott számítógépes program segítségével értékeltük és az adatokat grafikusan ábráztuk.

A 25 beteg közül 19 férfi (76%) és 6 (24%) nő volt. Átlagéletkoruk 46 (31-64) év volt. Ebben a betegcsoportban 18 (72%) betegnél alkoholfogyasztás, 5 (21%) betegnél epekövesség, két (8%) betegnél ERCP és 5 (20%) betegnél egyéb ok volt a pancreas-necrosis kiváltó oka. Az életminőség felmérését átlagosan 37,8 (12-62) hónappal az ANP gyógyulása után végeztük.

A kiküldött kérdőívre a 25 beteg közül 22 (88%) válaszolt értékelhetően.



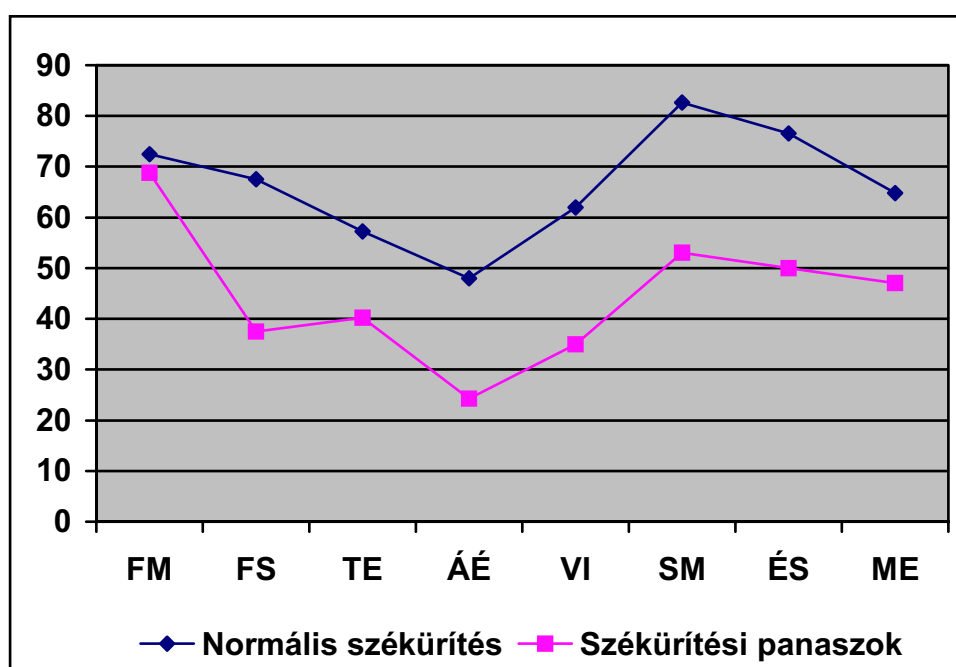
19. ábra Puffadás és életminőség

Azoknál a betegeknél, akik gyakori puffadásról panaszkodtak minden dimenzióban jelentősen alacsonyabb értékek voltak mérhetők

Betegeink közül 9-et (40%) ismételten kezeltünk enyhébb lefolyású pancreatitis miatt. A betegek 73%-a, azaz 16 beteg tartotta az előírt diétás javaslatot.

Puffadásos panasza 13 (59%), időnkénti hányingere 8 (36%), periodikus hányása 6 (27,2%) betegnek volt (19. ábra). Rossz étvágyról csupán egy beteg számolt be.

Különböző székelési panasza betegeink közül 9-nek (40,9%) volt. E betegek közül egynél a hasmenés hátterében vastagbél polyp igazolódott, amely miatt műtéti polypectomia történt.



20. ábra Székürítés és életminőség

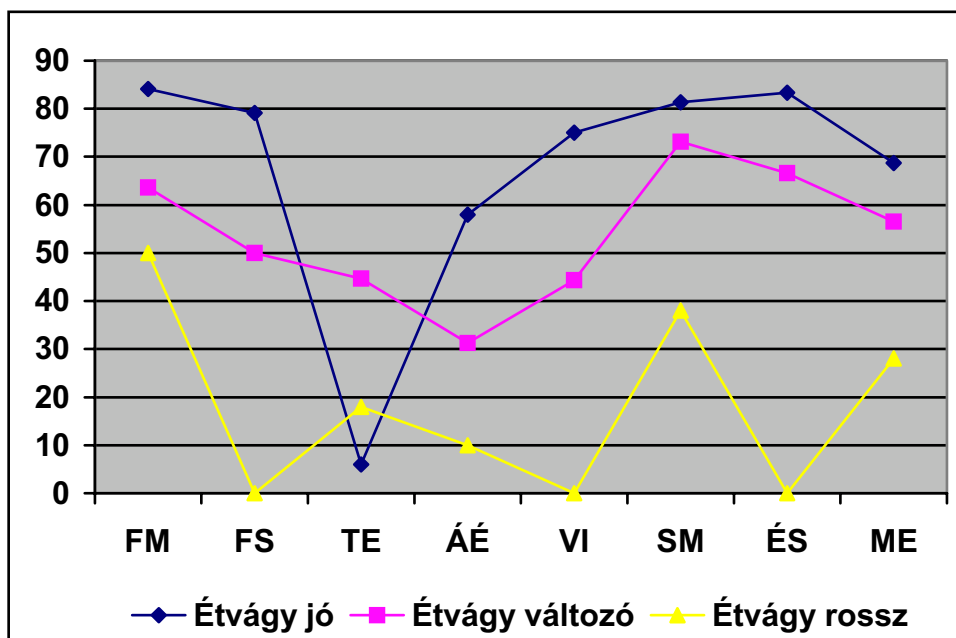
Azoknál a betegeknél, akik székelési panaszokról számoltak be a fizikai működés dimenziótól eltekintve valamennyi dimenzióban alacsonyabb értékek voltak mérhetőek

Fájdalommentességről, testi-lelki kiegyensúlyozottságról a betegek 59-59%-a számolt be. Az idősebbek életminősége rosszabb volt. Azok a betegek, akik gyakori puffadásról panaszkodtak, életminőségüket rosszabbnak érezték. A

székürítési panaszokkal küzdőknél rosszabb Quality of life értékeket észleltünk (20. ábra).

A 9 beteg közül azok, akiket enyhe pancreatitis miatt 1-2 esetben kezeltünk ismételten, az életminőségük alig volt rosszabb. Azok, akik 4-5 alkalommal álltak pancreatitis miatt kezelés alatt, már sokkal rosszabb életminőségről számoltak be.

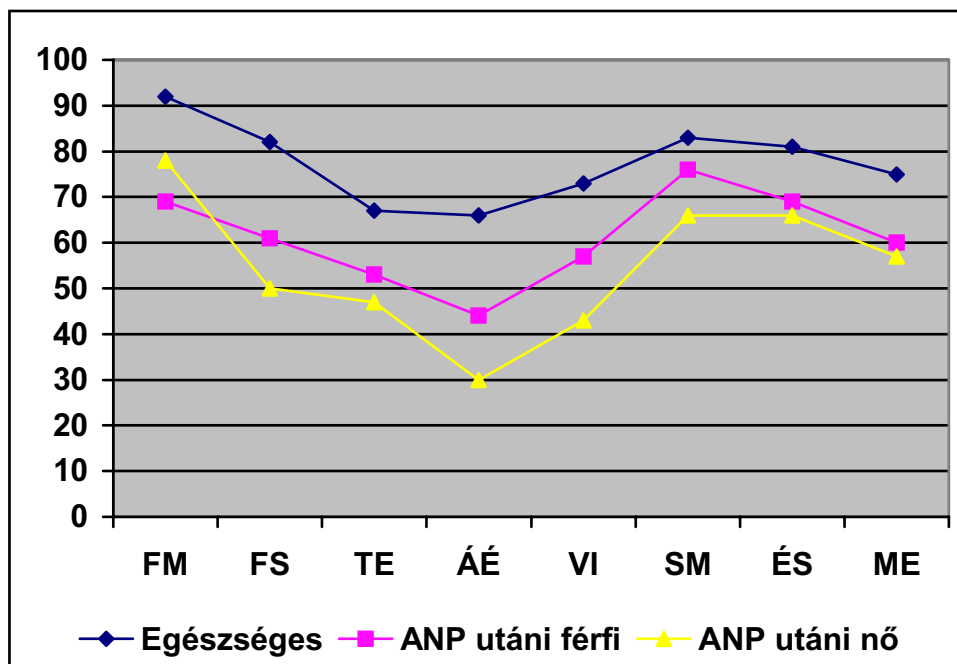
Azoknak, akik a betegség óta sokat fogytak és változó, vagy rossz étvágyról panaszkodtak, életminőségük rosszabb volt (21. ábra).



21. ábra Étvágy és életminőség

Azok a betegek, akiknek az étvágya változó, vagy rossz volt, alacsonyabb értékekkel voltak jellemezhetőek.

Meglepő módon a nők életminősége rosszabb volt, mint a férfi betegeké (22. ábra).



22. ábra ANP és életminőség férfiak és nők esetében

A nők a fizikai működés kivételével valamennyi dimenzióban kissé alacsonyabb értékekkel jellemezhető életminőséggel rendelkeztek, mint a férfiak.

Az értékelt 22 beteg közül 17, azaz a betegek 77,3 %-a egészségét, közérzetét, azaz életminőségét jónak, illetve kielégítőnek tartotta.

6. Megbeszélés

Az akut pancreatitis előfordulási gyakorisága a férfiak körében lényegesen nagyobb (62, 139). Gullo és mtsai. által végzett multicentrikus vizsgálat alapján a nők és a férfiak és aránya 1:1,84 (62). Pancreas-necrosis miatt kezelt betegeknél a férfi-nő arány 65-76,3%:23,7%-35% (12, 45, 84, 155, 156, 162) Az általam vizsgált 61 betegnél a nő-férfi arány 1:2,22.

Betegeink átlagos életkora 44,4 év, megfelel az irodalomban ismertetett 40-52,8 évnek (8, 12, 62, 139, 140).

Nyugat-Európa és az USA területén a pancreatitis kialakulásáért leggyakrabban az epekövesség és az alkoholfogyasztás tehető felelőssé. Magyarországi statisztikák alapján a kórkép leggyakoribb oka az alkoholfogyasztás és csak jelentősen kisebb arányban az epekő betegség (42, 44-46, 62, 116, 139, 140, 154-158). Betegeink körében alkoholfogyasztás 68,9%-ban, epekövesség csak 21,3%-ban volt feltételezhető a betegség kialakulásában.

A pancreatitis igazolására általánosan használt laborvizsgálatok közül betegeinknél a serum lipase 91,8%-ban, az amylase 89,1%-ban volt emelkedett, szemben az irodalomban ismertetett közel 80%-kal (11, 53, 94, 96, 122).

Az ANP diagnózisában a necrosis, az akut folyadékgyülem és a tályog kimutatásában az irodalmi ajánlásoknak megfelelően kontrasztos CT vizsgálatot végeztünk valamennyi betegünkönél (7, 11, 17, 18, 19, 25, 31, 51, 68, 73, 81, 122, 124, 154-158, 170). A vizsgálat találati pontossága beteganyagunkban 100% volt, valamennyi műtéti kezelésben részesült, CT vizsgálattal igazolt necrosist a műtéti lelet és szövettani vizsgálat is megerősítette.

A betegség súlyosságának megítélésében az APACHE-II és a Ranson score rendszert használtuk az atlantai konszenzus ajánlásának megfelelően. Valamennyi betegünk APACHE-II és Ranson féle pontszáma magasabb volt, mint 3 ill. 8 (25, 111, 155, 156, 167).

A septicus szövődmények diagnózisában CRP és a PCT is segítségünkre volt.

Tíz betegünkénél, akiknél PCT-vel próbáltuk igazolni a folyamat felülfertőződését és PPD vagy műtét során vett anyagból igazolódott a folyamat felülfertőződése, a PCT sensitivitását 100%-nak észleltük. A PCT sensitivitását más szerzők is magasnak találták (102, 118, 127, 132).

Néhány szerző kedvező tapasztalatai alapján végzett leukocyta-scintigraphia segítségével két betegünkénél a vizsgálat a septicus gócot kimutatta, melyet a műtétek alkalmával a jelzett területen meg is találtunk. (123, 156, 159).

Az irodalmi ajánlásokhoz hasonlóan a súlyos klinikai lefolyású, Ranson 3 és az APACHE-II 8 pont feletti értékekkel jellemzett betegeket intenzív terápiás osztályon kezeltük (17, 25, 18, 84, 96, 111, 136, 154-158, 167).

Napjainkban általánosan elfogadott az antibiotikum prevenció.

Kísérletesen és klinikailag is igazolttá vált az ún. bakteriális transzlokáció fogalma, melynek lényege az, hogy a bélrendszerből a baktériumok áthelyeződnek a steril elhalt hasnyálmirigy-szövetekbe és ott szaporodva létrehozzák az infectált necrosist és/vagy a pancreas-tályogot (12, 32, 75., 128, 145, 168).

Ismerve azt, hogy a septicus pancreas-necrosisban előforduló kórokozók spectruma gyakorlatilag megegyezik az enterális baktériumokkal, olyan

antibiotikumot kell alkalmazni, mely hatásos az enterális baktériumokkal szemben, a pancreasba jól penetrál és ott magas koncentrációt ér el.

A kutatási eredményeken alapuló első ilyen sikeresen alkalmazott antibiotikum a II-III. generációs Cephalosporin és Metronidazol kombinációja volt (52, 74, 88, 128, 136, 168).

Az ajánlások napjainkban általában első helyen említik az Imipenemet, mert gyakorlatilag valamennyi enterális kórokozó ellen hatásos, penetrációja a pancreasba igen jó, és ott magas koncentrációban jelenik meg (23, 25, 52, 58, 69, 75, 76, 81, 88, 113, 128, 136, 145, 154-158, 169, 170). Alkalmazása során ritka a rezisztencia kialakulása. Mellékhatásai ritkák és nem nephrotoxikus. Az Imipenem-hez és analógjaihoz megközelítően jó hatásúak a Fluorokinolinok (23, 52, 75, 76, 128, 136). Az antibiotikum profilaxist a hasnyálmirigy elhalás igazolásakor lehetőleg azonnal el kell kezdeni, és legalább 8-10 napig kell folytatni (23, 25, 52, 81, 113, 154-158).

Az Imipenem antibiotikum profilaxis alkalmazása során ritkábban alakul ki sokszervi elégtelenség (111, 113).

A halálozást csökkentő hatása már nem ilyen egyértelmű. A legtöbb szerző észlelte a mortalitás csökkenését, de annak mértéke nem volt szignifikáns (52, 69, 113, 128, 146, 170).

Egyes szerzők ismét a vizsgálatok reflektorfényébe helyezik a bélrendszer szelektív dekontaminálását, mely ígéretesnek tűnik (69, 74, 88, 99, 110, 128, 170).

A bakteriális kontamináció mellett nem ritkák a különböző gombás (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Bacteriodes fragilis*) fertőzések,

melyek gyakorisága 10-21% körül mozog (42, 45, 58, 60, 75). A széles körben alkalmazott antibiotikum prevenció mellett gondolni kell a gombás fertőzések kialakulására is (58, 70, 75). Az opportunist gombás fertőzések ismeretében felvetődik a gombás fertőzések elleni profilaxis létjogosultsága is (70).

Betegeinknél az első tanulmány megjelenése és az Imipenem magyarországi hozzáférhetősége óta, az elsők között kezdtük profilaxis céljából alkalmazni az Imipenemet (154-158). Korábbi, és a jelen értekezés alapjául szolgáló vizsgálatainkban egyaránt a septicus szövődmények számának jelentős csökkenését észleltük. A mortalitás, bár nem szignifikánsan, de szintén csökkent (155). Eredményeink alapján a korán elkezdett Imipenem antibiotikum prevenciót feltétlenül szükségesnek tartjuk (154-158).

A naso-jejunalis táplálás előtérbe kerülését néhány élettani vizsgálat eredménye alapozta meg.

A pancreas nedv elválasztása három (cephalicus, gastricus és intestinalis) fázisból áll. Az intestinalis fázis a duodenumban kezdődik. A cholecystokinin-pancreozymint (CCK-PZ) termelő sejtek száma a duodenum distalis része felé haladva csökken. Kézenfekvő tehát, hogy ha a táplálékot a 2-3 jejunum kacsba vezetett szondán át adjuk, az nem fokozza a hasnyáleválasztást (63-65, 67, 97, 141, 147, 164, 170). Ezt a tényt számos kísérletes és klinikai vizsgálat is igazolta.

Sápy és mtsai 24 kutyán végzett kísérletes tanulmánya igazolta, hogy az 1 méternél distálisabban behelyezett szondán táplált állatoknál a hasnyál nedv elválasztás nem fokozódott a kontroll csoporthoz képest. Patkányokon a mély jejunalis szondatáplálás alkalmával pancreastömeg/testtömeg index, a pancreas

protein, DNS, lipáz, és tripszintartalma szignifikánsan kisebb volt (135). Czako és mtsai klinikai tanulmányban igazolták, hogy jejunális táplálás során nem növekszik a pancreasnedv mennyisége és enzim tartalma (33).

Betegeink körében a naso-jejunalis enterális táplálás megkezdése után a serum amylase és lipase szint monitorizálása során nem észleltük a pancreas-enzymek szintjének emelkedését.

A jejunális enterális táplálás előnye, hogy nem alakul ki bélboholy sorvadás, a bélfal integritása megmarad és csökken a baktérium translocatio okozta septicus szövődmények száma. Több randomizált vizsgálat igazolta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél enterális táplálást alkalmaztak, kevesebb volt a septicus szövődmények száma és csökkent a halálozás is (66, 67, 80, 88, 97, 115, 117, 119, 120, 130, 147, 169, 170). Saját korábbi és jelen vizsgálatunk igazolta, hogy a korai enterális táplálás bevezetése óta jelentősen csökkent a septicus szövődmények száma (155).

A bélbe jutó táplálék csökkenti a paralyticus ileus gyakoriságát (66, 67, 117, 164). Betegeinknél paralyticus ileust nem észleltünk, a kezelés korai (2-3 nap) időszakában passage-uk beindult.

Az enterális táplálás során nem sérül jelentősen a bélnyálkahártyában elhelyezkedő immunocyták működése. Hallay és mtsai vizsgálatai alapján az enterális táplálás kedvezően hat az immunglobulinok termelésére. A hatást tovább fokozza a glutamin tartalmú tápszerek alkalmazása. Az immuntáplálást követően az ápolási napok számának csökkenését észlelték (45, 57, 63-67, 164).

Oláh és mtsai *Lactobacillus plantarum* 299-cel kombinált enterális táplálás során a septicus szövődmények és műtétek számának csökkenését észlelték (120).

Az enterális táplálás során a betegek életminősége is jó, hamar visszanyerik fizikai aktivitásukat (67).

Végül, de nem utolsósorban az enterális táplálás lényegesen olcsóbb, mint a parenterális táplálás (63-66, 97, 117, 135, 164 170).

Kotani és mtsai patkánykísérleteken igazolták, hogy az enterális táplálás fenntartja a bél integritását és az immunrendszer válaszképességét, véd a baktérium és endotoxin transzlokációtól és ezáltal csökkenti a septicus szövődmények számát. Vizsgálataik során azonban a betegség kimenetelének változását nem észlelték (89).

A jejunális táplálással kapcsolatos szövődmények ritkák. A leggyakoribb az átmeneti hasmenés, mely a betegek 20-30%-ában alakul ki. Ritkán előfordulhat hyperglycaemia, encephalopathia (66, 67, 147, 164). Betegeink körében a naso-jejunalis táplálással kapcsolatos súlyos szövődményt nem észleltünk. A táplálás megkezdése után átmenetei hasmenést a betegek 14,6%-ában, a szonda eldugulását, kicsúszását 8,2%-ában észleltük.

ANP miatt kezelt betegeinknél a naso-jejunalis táplálást, annak korai megkezdését kedvező hatásai alapján fontosnak tartjuk, (154-158). Valamennyi betegünkönél 48 órán belül megkezdjük a naso-jejunalis enterális táplálást.

A nagy kiterjedésű peripancreaticus folyadékgyülem az általa okozott compressio, fájdalom, illetve a légzés hatásfokának rontása miatt korábban abszolút műtéti indikációt jelentett. Ilyen esetekben ma a peripancreaticus

drainage alkalmazásával elkerülhetővé válik a korai műtét (1, 4, 51, 108, 109, 170).

A draineek behelyezése UH ill. CT vezérléssel történik (1, 50, 51). A sűrűbb tartalmú folyadékgyülemek vastagabb, 14-24 F, a hígabbak 8-10 F vastagságú pig-tail katéterrel drenálhatók (31, 50). A draineek naponta két-háromszori öblítése javítja a gyógyulás esélyét (4, 50, 51).

Az elhalt szövetrészek eltávolítása – necrectomia - vastag lumenű draineek és öblítés segítségével is lehetséges (39). Horváth és mtsai szerint a PPD eredménytelenségének oka az, hogy a draineeken keresztül a necroticus szöveteket nem lehet maradéktalanul eltávolítani. Az általuk kidolgozott, laparoscoppal assistált percutan drainage ilyen esetekben növeli a PPD eredményességét (70, 71). Hasonlóképpen fokozza a necrectomia sikerét a PPD után végzett, ún. sinus tract endoscopy (27). Baron és mtsai transgastricusan behelyezett drainen keresztül végzett sikeres necrectomiáról tesznek említést (9).

Egyre többen javasolják a PPD-t a nagyobb peripancreaticus folyadékgyülemek első kezelésére, még azokban az esetekben is, amikor a folyadékgyülem fertőzött (1, 4, 7, 8, 31, 39, 50, 51, 55, 108, 109, 124, 125, 168, 170). Magyarországon elsőként számoltunk be peripancreaticus folyadékgyülem percutan drainage-áról, melyet bevezetése óta rendszeresen, sikerrel alkalmazunk klinikánkon. Steril és fertőzött folyadékgyülem esetén is eredményesen alkalmazzuk (154-157). A 22 PPD-vel is kezelt betegünk közül 18-nál a tenyésztés bakteriális contaminációt igazolt. A 7, PPD hatására gyógyult betegünk közül 4-nek fertőzött volt a folyadékgyüleme.

A drainage során lehetőség nyílik bakteriológiai vizsgálatra, a necrosis

felülfertőződésének igazolására, és a célzott antibiotikum kezelésre is (1, 4, 8, 39, 50, 51, 125, 154, 156, 157).

Mások és saját korábbi eredményeink igazolták, hogy a PPD nemcsak a műtét időpontjának halasztását szolgálja, hanem a betegek 7-80%-ában teljes gyógyulást is eredményezhet (1, 4, 7, 8, 31, 39, 50, 51, 55, 108, 109, 124, 125, 154-157, 168, 170). Saját 22 PPD-vel kezelt betegünk közül 7 (31,8%) gyógyult műtét nélkül és egy betegnél sem kellett korai műtétet végezni.

A kezelés szövődményei ritkák, előfordulhat colon sérülés és pancreatocutan fistula kialakulása (8, 50, 51). Néhány betegünknel a drain kicsúszását és elzáródását észleltük (154, 157).

Azokban az esetekben, amikor a necrosis bakterialis kontaminációja igazolt és a konzervatív és szemikonzervatív kezelések eredménytelenek, a műtéti kezelés javasolt (1, 4, 8, 50, 51, 55, 108, 154, 156, 157, 168). Beteganyagunkban a 22 PPD-vel kezelt beteg közül 15 betegnél a fentiek miatt műtétet végeztünk.

A műtéti kezelés „gold standard”-ja a necrectomia és a postoperatív zárt bursa omentalis öblítés (12, 13, 24, 35, 36, 44, 45, 52, 54, 81, 82, 84, 100, 107, 108, 112, 138, 139, 140, 162). Betegeinknel is ezt a módszert alkalmaztuk (154-158).

Mások kedvező tapasztalataival egyetértve 3 betegünknel lumbalis feltárást is sikeresen alkalmaztunk körülírt retroperitonealis tályog, septicus necrosis esetén (29, 55, 59, 155, 156).

Az ANP pleuralis szövődményeinek kezelésére mellkas csapolást, visszatelődés esetén mellúri drainage-t ajánlanak (26, 35, 92, 114, 156, 161).

Betegeinknél összesen 8 illetve 3 esetben végeztünk eredményesen thoracocentesist ill. drainaget.

A vérzéses szövődmények kezelésére, mások és saját korábbi tapasztalataink alapján, a vérző artéria, ill. véna aláöltését, diffúz vérzés esetén collagen szivacsot és/vagy Surgicel® hálót alkalmaztunk (44, 45, 84, 92, 139, 140, 148, 155, 156).

A vastagbél perforációs, ill. elhalásos szövődményei esetén mi a biztonságosabb Hartmann szerinti resectiót javasoljuk (37, 84, 91, 92, 114, 126, 155, 156).

A gyomor-és vékonybél sipolyok és perforációk kezelésére az ajánlott sutura nem mindig eredményes. Ilyen esetekben a varratelégtelenség kezelésére magunk is a lokális drainage-t alkalmaztuk (35, 37, 44, 54, 92, 161, 162).

Betegeink kórlefolyásának elemzése alapján úgy tűnik, hogy a vérzéses és a vastagbél perforációs szövődmények esetén a betegség kórjósata rossz, e betegek körében a halálozás magas.

Az általános supportív kezelés mellett, az antibiotikum profilaxis, a korai naso-jeunalis táplálás és a percutan peripancreaticus drainage alkalmazásával sikerült a korai műtétek számát 20% alá csökkenteni (154-157).

A komplex kezelésnek köszönhetően sikerült a műtétek számának a csökkentése is. Betegeink 19,7%-át nem kellett megoperálni, még akkor sem, ha a necrosis igazoltan inficiált volt.

A komplex kezelés eredményeként világszerte sikerült a mortalitást 20 % körüli értékre csökkenteni (17, 24, 25, 44, 54, 81, 82, 84, 112, 126, 139, 140). Saját betegeink körében steril pancreas-necrosis miatt kezelt betegeink között

nem volt halálozás. Az inficiált necrosis miatt kezelték mortalitása 19,2%, az összmortalitás 16,4% volt.

Az életminőséget elemző kérdőívek egy része a beteg általános állapotát méri fel, míg mások egy konkrét betegséghez, betegség csoporthoz kapcsolódó tüneteket vizsgálnak, és ebből vonnak le következtetéseket (3, 15, 20, 21, 34, 38, 40, 47, 56, 79, 111, 150, 151, 165). Az utóbbiakhoz tartozik pl. a GIQLI (Gastrointestinal Quality of Life Index), mely az emésztőrendszeri betegségekben szenvedők életminőségének jellemzésére használatos (40).

Azok a kérdőívek, melyek csak egy-egy betegségcsoportba tartozó betegek életminőségét elemzik, nem tükrözik tökéletesen a beteg valóságos életminőségét. E megfontolásokból kiindulva dolgozták ki a betegségtől független életminőségét vizsgáló teszteket, melyek közé a SIP (Sickness Impact Profile) és az SF-36 (Short Form-36) kérdőív tartozik (15, 21, 34, 150).

A világszerte alkalmazott SF-36 kérdőív nyolc kérdéscsoportban elemzi a bármely betegségcsoportba tartozó páciens életminőségét. A vizsgálat során a teszt rákérdez a beteg fizikai működésére, fizikai szerepére, testi fájdalmaira, általános egészségérzetére, vitalitására, szociális működésére, érzelmi szerepére és mentális egészségére (21, 34, 150, 158, 161). A kérdések könnyen érthetőek, és a kérdőív kitöltése rövid időt (15-21 perc) vesz igénybe (34, 152, 165). A betegek 72-88%-a válaszol értékelhetően a feltett kérdésekre (34, 20, 79, 158). A beérkező válaszokat egy speciális szoftver segítségével elemzik, és grafikusan ábrázolják, így lehetőség van a normál értékekkel való összehasonlításra (21, 34, 150, 158). Az SF-36 kérdőívet országonként adaptálni kell a helyi viszonyokhoz,

és ezt követően lehet értékelni a normálértékektől való eltéréseket (34, 56, 79, , 158, 165).

A kérdőív előnye, hogy akár több időpontban is felmérhető a beteg életminősége és lehetőség van nemzetközi összehasonlításra is (20, 34, 56, 79, 151). Az SF-36 alkalmazásának eddig ismertetett korlátja az, hogy nagyon idős, elesett általános állapotú betegeknél az eredmények csak korlátozottan értékelhetőek (151).

Az ANP késői eredményeit elemző közlemények a betegek jó életminőségéről tesznek említést.(15, 21, 28, 38, 47, 111, 150, 158). Saját betegeink 77,3%-a életminőségét jónak, illetve kielégítőnek tartotta.

Vizsgálataink alapján rosszabb az életminősége a nőknek, az emésztési panaszokkal küzdőknek és akik sokat fogytak (158).

7. Az eredmények klinikai alkalmazhatósága, ajánlása

Saját tapasztalataink és az irodalom alapján a klinikai gyakorlatra következtetéseink, ajánlásaink a következők:

- Az akut necrotizáló pancreatitis kezelése interdisziplináris feladat, csak sebész-mellkassebész, intenzív therapeuta, radiológus, gastroenterológus, infektológus és mikrobiológus szoros együttműködésével képzelhető el.
- Az ANP korai felismerésében nagy jelentősége van a prognosztikai rendszereknek (Ranson score, APACHE-II pontrendszer).
- A korrekt diagnózis megállapításában döntő jelentőségű a kontrasztos CT vizsgálat, mely alkalmas a necrosis, a peripancreaticus folyadékgyülemek kimutatására.
- A procalcitonin gyorseszteszt (PCT) alkalmas a septicus szövődmények megjelenésének igazolására és segítséget nyújt a műtéti indikáció megállapításában.
- Az ismételt UH vizsgálat segít a betegség követésében.
- Az ANP supportív kezelését intenzív terápiás osztályon kell kezdeni és ki kell egészíteni speciális kezelési módszerekkel.
- Az ANP kezelésében nagy jelentősége van annak, hogy az első műtét a panaszok kezdetétől számított 7-10. nap után történjen.
- A septicus szövődmények kialakulásának késleltetése csökkenti a korai műtétek számát.

- A korai naso-jejunalis táplálás előnyösen alkalmazható az ANP kezelésében, mert csökkenti a septicus szövődmények számát, és késlelteti azok kialakulását.
- A profilaktikus széles spectrumú antibiotikum adása megelőzi, vagy késlelteti a septicus szövődmények kialakulását,
- Kierjedt peripancreaticus folyadékgyülemek percutan drainage-a műtét nélküli teljes gyógyuláshoz vezethet.
- A PPD alkalmas módszer a műtét idejének prolongálására és alkalmazása csökkenti a műtétek számát.
- A vázolt kezelési módszerek egymásnak nem alternatívái, hanem azokat egymással párhuzamosan lehet és kell alkalmazni.
- A septicus pancreas-necrosis miatt kezelt betegek halálozása nagyobb, mint a steril necrosis miatt kezeltéké (0 vs. 19,2%)
- A komplex kezelés hatására az ANP halálozását sikerült 16,4%-ra csökkenteni.
- Az ANP miatt kezelt betegek életminősége a megfelelő pancreas-enzym pótlás, az állandó gondozás és lelki vezetés mellett jó.

8. A Ph. D. értekezés új megállapításai

1. Az Imipenem antibiotikum profilaxis acut necrotisáló pancreatitis miatt kezelt betegeknél csökkentette a septicus szövődmények számát.
2. A naso-jeunalis táplálás alkalmas a pancreas necrosis miatt kezelt betegek megnövekedett kalóriaszükségletének biztosítására és a nagyfokú katabolizmus csökkentésére.
3. A percutan peripancreaticus drainage alkalmas módszer mind a fertőzött, mind a steril peripancreaticus folyadékgyülemek kezelésére.
4. A PPD alkalmazásával jelentősen lehet csökkenteni a korai műtétek számát, sőt az esetek mintegy 30%-ában a beteg műtét nélkül is meggyógyulhat.
5. Az ANP miatt kezelt betegek késői életminősége jónak mondható.

9. Összefoglalás

A DEOEC II. sz. Sebészeti Klinikán 1996. január 1. és 2002. november 30. között 61 beteget kezeltünk akut necrotizáló pancreatitis miatt. A betegek közül 42 (68,9%) férfi és 19 (31,1%) nő volt. A betegek átlagos életkora 44,4 (25-87) év volt.

A betegség leggyakoribb kiváltó oka 42 betegnél (68,9%) alkoholfogyasztás, 13 betegnél (21,3%) epekövesség és 4-4 betegnél (6,6%) tompa hasi sérülés, ill. hyperlipidaemia, 3 betegnél (4,9%) ERCP és 2 betegnél (3,3%) ismeretlen volt.

Valamennyi betegnél a pancreatitis az atlantai konszenzus értelmében klinikailag súlyos ($\text{Ranson} \geq 3$ és $\text{APACHE-II} \geq 8$) lefolyású volt. A betegek átlagos Ranson pontszáma 3,87, az APACHE-II pontértéke 13,2 volt.

A pancreas necrosis diagnózisát kontrasztos CT vizsgálattal igazoltuk, és a betegeket intenzív therapiás osztályon kezeltük. A supportív kezelés (folyadék- és elektrolyt pótlás, EDA, respirator kezelés, haemodialysis, pentoxiphyllin) mellett valamennyi betegnél antibiotikum (Imipenem) profilaxist, korai naso-jejunalis táplálást alkalmaztunk.

A 61 beteg közül 22 betegnél nagyobb peripancreaticus folyadékgyülem miatt percutan drainaget végeztünk, melyet az irodalmi ajánlások alapján fertőzött folyadékgyülemek esetén is alkalmaztunk.

A 13 biliaris eredetű ANP miatt kezelt beteg közül 9-nél a tünetek kezdetétől számított 48-72 órán belül EST-t végeztünk.

A 61 beteg közül 49-nél végeztünk átlagosan 1,8 műtétet. Korai első műtétet 9 (18,4%) betegnél végeztünk acut has és 40 (81,6%) betegnél septicus necrosis és konzervatív kezelésre nem javuló MOF miatt. Valamennyi betegnél a pancreas és a retroperitonealis terek necrectomia-ját végeztük. Epeköves eredet esetén elvégeztük a cholecystectomiát és a ductus cysticusba tehermentesítő draint helyeztünk. Mind a 49 operált betegnél a műtét során behelyezett draineken keresztül posztoperatív zárt bursa omentalis öblítést alkalmaztunk.

Reoperációt 17 esetben (43,6%) septicus góc, tályog és peritonitis, 6 esetben (15,4%) konzervatív kezelésre nem javuló MOF, 8 esetben (20,5%) vérzés és 4-4 esetben (10,3%) colon perforatio, vagy necrosis és gyomor-bél perforatio miatt végeztünk.

A 61 beteg közül 5 (8,2%) konzervatív kezelésre, 7 (11,5%) konzervatív kezelésre és PPD hatására gyógyult. A septicus necrosis miatt kezelt betegeknek a halálozás 19,2% (10/52 beteg) volt. Steril necrosis miatt kezelt 9 beteg közül egy beteget sem veszítettünk el. Az ösztörtalitás 16,4% (10 beteg) volt .

A betegek közül 25 betegnél SF-36 „quality of life”-ot vizsgáló kérdőív segítségével a késői eredményeket elemeztük. Az ANP miatt kezelt betegek közül a nők, az idősebbek, az emésztési panaszokkal küzdők és azok, akik sokat fogytak, rosszabb életminőségről számoltak be. A betegek 77,3 %-a jónak, illetve tőrhetőnek tartotta az életminőségét.

Az általunk alkalmazott új komplex kezelési elvek mellett az acut necrotisáló pancreatits halálozása jelentősen csökkent és a késői eredmények is biztatóak.

10. Rövidítések

ANP	Acut necrotisáló pancreatitis
APACHE-II.	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Adult Respiratoricus Distress Syndroma
CCK-PZ	Cholecystokinin-Pancreozymin
CRP	C-reactív protein
CT	Computer Tomograph
CTSI	Computerised Tomography Severity Index
EDA	Epidural Anaesthesia
ERC-ERCP	Endoscopos cholangio-pancreatographia
EST	Endoscopos sphincterotomia
FNA	Fine needle aspiration
IL	Interleukin
ITO	Intenzív Terápiás Osztály
MOF	Multiple Organ Failure
NYHA	New York Hard Association
PAF	Platelet Activating Factor
PCT	Procalcitonine Test
SF-36	Short Form-36 kérdőív
PEJ	Percutaneous Endoscopic Jejunostomy
SIP	Sickness Impact Profile
TAP	Trypsinogen Activator Protein
TEN	Total Enteral Nutrition

TNF α	Tumour Necrosis Factor
TPN	Total Parenteral Nutrition
UH	Ultrahang

11. Irodalom

1. Adams D.B., Harvey T.S., Anderson M.C.: Percutaneous catheter drainage of infected pancreatic and peripancreatic fluid collections. *Arch. Surg.* **125**. 1554-1557. 1990.
2. Alhan E., Kücükülü U., Ercin C.: The effect of nitric oxide synthase inhibitors on acute necrotizing pancreatitis in rats. *Eur. J. Surg.* **164**. 697-702. 1998.
3. Appelros S., Lindgren S., Borgström A.: Short and long term outcome of severe acute pancreatitis. *Eur. J. Surg.* **167**. 281-286 2001.
4. Aultman D.F., Bilton B.D., Zibari G.B., McMillan R.W., McDonalds J.C.: Nonoperative therapy for acute necrotizing pancreatitis. *Am. Surg.* **63**. 1114-1117. 1997.
5. Balázs A., Lukovich P., Flautner L.: A femoralis régióba terjedő retroperitonealis pancreatogen abscessus. *Orv. Hetil.* **141**. 241-244. 2000.
6. Balogh G., Vincze K., Horváth L.: Krónikus hasnyálmirigy gennyedések posztoperatív lavázs-kezelése. *Magy. Seb.* **54**. 223-226. 2001.
7. Balthazar E.J., Freeny P.C., van Sonnenberg E.: Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* **193**. 297-306. 1994.
8. Baril N.B., Ralls P.W., Wren S.M., Selby R.R., Radin R., Parekh D., Jabbour N., Stain S.C.: Does an infected peripancreatic fluid collection or abscess mandate operation? *Ann. Surg.* **231**. 361-367. 2000.
9. Baron T.H., Morgan D.E.: Endoscopic transgastric irrigation tube placement via PEG for debridement of organized pancreatic necrosis. *Gastrointest. Endosc.* **50**. 574-577. 1999.
10. Baron T.H.: Predicting the severity of acute pancreatitis: Is it time to concentrate on hematocrit? *AJG* **96**. 1960-1961. 2001.
11. Beger H.G., Rau B., Mayer J., Pralle U.: Natural course of acute pancreatitis. *World J. Surg.* **21**. 130-135. 1997.
12. Beger H.G., Isenmann R.: Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surg. Clin.N. Am.* **79**. 783-800. 1999.

13. Beger H.G., Rau B., Isenmann R.: Nekrosektomie oder anatomiegerechte Resektion bei akuter Pankreatitis. *Chirurg* **71**. 274-280. 2000.
14. Borka K., Illyés Gy., Zsirka K. A., Flautner L., Schaff Zs.: Akut pancreatitis tünetszegény, kiterjedt, távoli necrosisokkal. *Orv. Hetil.* **142**. 1403-1404. 2001.
15. Bosscha K., Reijnders K., Jacobs M.H., Post M.W.M., Algra A., van der Werken C.: Quality of life after severe bacterial peritonitis and infected necrotizing pancreatitis treated with open management of the abdomen and planned re-operations. *Crit. Care Med.* **29**. 1539-1543. 2001.
16. Bradley E.L. III: Operative management of acute pancreatitis: Ventral open packing Hepato-Gastroenterol **38**. 134-138. 1991.
17. Bradley E.L. III., Allen K.: Prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am. J. Surg.* **161**. 19-24. 1991.
18. Bradley E.L. III.: A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch. Surg.* **128**. 586-590. 1993.
19. Bradley E.L.III.: Necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.* **86**. 147-148. 1999.
20. Brazier J.E., Harper R., Jones N.M.B., O’Cathain A., Thomas K.J., Usherwood T., Westlake L.: Validation the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* **305**. 160-164. 1992.
21. Broome A.H., Eisen G.M., Harland R.C., Collins B.H., Meyers W.C., Pappas T.N.: Quality of life after treatment for pancreatitis. *Ann. Surg.* **223**. 665-672. 1996.
22. Buttenschoen K., Berger D., Hiki N., Buttenschoen D.C., Vasilescu C., Chikh-Torab F., Siedelmann M., Beger H.G.: Endotoxin and antiendotoxin antibodies in patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Surg.* **166**. 459-466. 2000.
23. Büchler M., Malfertheiner P., Friess H., Isenmann R., Vanek E., Grimm H., Schlegel P., Friess T., Beger H.G.: Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* **103**. 1902-1908. 1992.

24. Büchler M., Uhl W., Beger H.G.: Surgical strategies in acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* **40.** 563-568. 1993.
25. Büchler M., Gloor B., Müller C.A., Friess H., Seiler C.A., Uhl W.: Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann. Surg.* **232.** 619-626. 2000.
26. Cameron J.L., Kieffer R.S., Anderson W.J., Zuidema G.D.: Internal pancreatic fistulas: Pancreatic ascites and pleural effusions *Ann. Surg.* **184.** 587-593. 1976.
27. Carter C.R., McKay C.J., Imrie C.W.: Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann. Surg.* **232.** 175-180. 2000.
28. Carter D.C.: Acute pancreatitis: the value of life. *Br. J. Surg.* **80.** 1499-1500. 1993.
29. Castellanos G., Serrano A., Pinero A., Bru M., Párraga M., Marin P., Parrilla P.: Retroperitoneoscopy in the management of drained infected pancreatic necrosis. *Gastrointest. Endosc.* **53.** 514-515. 2001.
30. Castillo C.F., Warshaw A.L.: Parenchymnekrosen: Infektion und andere Indikationen für Debridment und Drainage. *Chirurg* **71.** 269-273. 2000.
31. Chalmers A.G.: The role of imaging in acute pancreatitis. *Eur. J. gastroen. Hepatol.* **9.** 106-116. 1997.
32. Cicalese L., Sahai A., Sileri P., Rastellini C., Subbotin V., Ford H., Lee K.: Acute pancreatitis and bacterial translocation. *Digestive Diseases and sciences* **46.** 1127-1132. 2001.
33. Czako L., Hajnal F., Németh J.: Effect of fluid meal given as a bolus into the jejunum on human pancreatic secretion. *Pancreas* **18.** 197-202. 1999.
34. Czimbalmos Á., Nagy Zs., Varga Z., Husztik P.: Páciens megelégedettségi vizsgálat SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. *Népegészségügy* **1.** 4-19. 1999.
35. Csáky G., Ökrös I.: Pancreasnecrosis kezelése. *Orv. Hetil.* **136.** 2105-2111. 1995.
36. D'Egidio A., Schein M.: Surgical strategies in the treatment of pancreatic necrosis and infection. *Br. J. Surg.* **78.** 133-137. 1991.

37. Doberneck R.C.: Intestinal fistula complicating necrotizing pancreatitis Am. J. Surg. **158**. 581-584. 1989.
38. Doepel M., Eriksson J., Halme L., Kumpulainen T., Höckerstedt K.: Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis. Br. J. Surg. **80**. 1583-1586. 1993.
39. Echenique A.M., Sleeman D., Yrizzary J., Scagnelly T., Guerra J.J.Jr., Casillas V.J., Huson h., Russel E.: Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: Results in 20 patients. JVIR. **9**. 565-571. 1998.
40. Eypasch E., Williams J.I., Wood-Dauphinee S., Ure B.M., Schmülling C., Neugebauer E., Troidl H.: Gastrointestinal Quality of Life Index: developement, validation and application of a new instrument. Br. J. Surg. **82**. 216-222. 1995.
41. Farkas Gy.: Gyulladásokeltő mediátorok heveny hasnyálmirigy-gyulladásban (elméleti megfontolások). Orv. Hetil. **136**. 1819-1822. 1995.
42. Farkas Gy., Márton J., Mándi Y., Szederkényi E.: Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. Br. J. Surg. **83**. 930-933. 1996.
43. Farkas Gy., Nagy Z., Marton J., Mándy Y.: Revelance of cytokine production to infected pancreatic necrosis. Acta Chir. Hung. **36**. 86-88. 1997.
44. Farkas Gy., Márton J., Mándi Y., Nagy E., Szederkényi E.: Inficiálódott nekrotizáló pancreatitis komplex kezelése. Orv. Hetil. **139**. 2235-2240. 1998.
45. Farkas Gy., Márton J., Szederkényi E., Leinder L.: Inficiálódott necrotizáló pancreatitis sebészi kezelése. Magy. Seb. **52**. 103-106. 1999.
46. Farkas S., Nádudvari P., Tóth J., Tunyogi-Csapó I., Vezsenyi K.: Az akut pancreatitist kísérő necrosisok kezelése „nyitott has” módszerével. Orv. Hetil. **139**. 1343-1346. 1998.
47. Fenton-Lee D., Imrie C.W.: Pancreatic necrosis: Assessment of outcome related to quality of life and cost management. Br. J. Surg. **80**. 1579-1582. 1993.

48. Foitzik T., Eibl G., Hotz H.G., Faulhaber J., Kirchengast M., Buhr H.J.: Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improves survival rates. *Surgery* **127**. 399-407. 2000.
49. Forsmark C.E.: The clinical problem of biliary acute necrotizing pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and diagnosis of biliary necrotizing pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* **5**. 235-239. 2001.
50. Fotoohi M., D'Agostino H.B., Wollman B., Chon K., Shahrokni S., van Sonnenberg E.: Persistent pancreatocutaneous fistula after percutaneous drainage of pancreatic fluid collections: role of cause and severity of pancreatitis. *Radiology* **213**. 573-578. 1999.
51. Freeny P.C., Hauptmann E., Althaus S.J., Traverso L.W., Sinanan M.: Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR* **170**. 969-975. 1998.
52. Friess H., Silva J.C., Uhl W., Isenmann R., Büchler M.W.: Acute pancreatitis: the role of infection. *Dig. Surg.* **13**. 357-361. 1996.
53. Frossard J.L.: Trypsin activation peptide in acute pancreatitis: From pathophysiology to clinical usefulness. *JOP* **2**. 69-77. 2001.
54. Függer R., Schulz F., Rogy M., Herbst F., Mirza D., Fritsch A.: Open approach in pancreatic and infected pancreatic necrosis: Laparostomies and preplanned revisions. *World. J. Surg.* **15**. 516-521. 1991.
55. Gambiez L.P., Denimal F.A., Porte H.L., Saudemont A., Chambon J-P.M., Quandalle P.A.: Retroperitoneal approach and endoscopic management of peripancreatic necrosis collections. *Arch. Surg.* **133**. 66-72. 1998.
56. Garratt A.M., Ruta D.A., Abdalla M.I., Buckingham J.K., Russel I.T.: The SF 36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine within the NHS? *BMJ* **306**. 1440-1444. 1993.
57. Gislason H., Vetthus M., Horn A., Hoem D., Söndena K., Söreide O., Viste A., Andrén-Sandberg Á.: Endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis: A prospective study of the late outcome. *Eur. J. Surg.* **167**. 204-208. 2001.

58. Gloor B., Müller C.A., Worni M., Stahel P.F., Redaelli C., Uhl W., Büchler M.W.: Pancreatic infection in severe pancreatitis. *Arch. Surg.* **136.** 592-596. 2001.
59. Góg T., Márkus B.: A pancreatitis acuta necrotisans retroperitonealis feltárásával elért eredményeink. *Magy. Seb.* **49.** 435-439. 1996.
60. Grewe M., Tsiotos G.G., de-Leon E.L., Sarr M.G.: Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *J. Am. Coll. Surgeons* **188.** 408-414. 1999.
61. Gross V., Leser H.G., Heinisch A., Schölmerich J.: Inflammatory mediators and cytokines - new aspects of pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* **40.** 522-530. 1993.
62. Gullo L., Migliori M., Oláh A., Farkas Gy., Levy P., Arvanitakis C., Lankisch P., Beger H.: Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas* **24.** 223-227. 2002.
63. Hallay J., Kovács G., Szatmári K., Bakó A., Szentkereszty Zs., Lakos G., Sipka S., Sápy P.: Tápláltsági állapot és immunológiai paraméterek változása nasojejunális szondán át táplált akut pancreas necrosisban szenvedő betegekben. *Táplálkozás-Allergia-Diéta.* **5.** 24-29. 2000.
64. Hallay J., Kovács G., Szatmári K., Bakó A., Szentkereszty Zs., Lakos G., Sipka S., Sápy P.: Early jejunal nutrition and changes in the immunological parameter of patients with acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* **48.** 1488-1492. 2001.
65. Hallay J., Kovács G., Bakó A., Kovács Gy., Szentkereszty Zs., Boland M.G., Lakos G., Sipka S.: Jejunalis táplálás nekrotizáló pancreatitisben, illetve nyelőcső reszekciót követően. *Magy. Seb.* **55.** 272-277. 2002.
66. Hamvas J., Pap Á.: A jejunális táplálás szerepe az akut nekrotizáló pancreatitis és a krónikus pancreatitis súlyos nekrozissal járó recidíváinak kezelésében. *Orv. Hetil.* **139.** 945-949. 1998.
67. Hamvas J., Schwab R., Pap Á.: Jejunal feeding in necrotizing pancreatitis – a retrospective study. *Acta Chir. Hung.* **38.** 177-185. 1999.

68. Hirota M., Kimura Y., Ishiko T., Beppu T., Yamashita Y., Ogawa M.: Visualization of the heterogeneous internal structure of so-called „pancreatic necrosis” by Magnetic Resonance Imaging in acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas* **25**. 63-67. 2002.
69. Ho H.S., Frey C.F.: The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch. Surg.* **132**. 487-492. 1997.
70. Horvath K.D., Kao L.S., Ali A., Wherry K.L., Pellegrini C.A., Sinanan M.N.: Laparoscopic assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis. *Surg. Endosc.* **15**. 677-682. 2001.
71. Horvath K.D., Kao L.S., Wherry K.L., Pellegrini C.A., Sinanan M.N.: A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and abscess. *Surg. Endosc.* **15**. 1221-1225. 2001.
72. Hungness E.S., Robb B.W., Seeskin C., Hasselgren P-O., Luchette F.A.: Early debridement for necrotizing pancreatitis: Is it worthwhile? *J. Am. Coll. Surgeons* **194**. 740-744. 2002.
73. Hwang T.L., Chang K.Y., Ho Y.P.: Contrast-enhanced dynamic computed tomography does not aggravate the clinical severity of patients with severe acute pancreatitis. Reevaluation of the effect of intravenous contrast medium on the severity of acute pancreatitis. *Arch. Surg.* **135**. 287-290. 2000.
74. Imrie C.W.: Acute pancreatitis. *Eur. J. Gastroen. Hepatol.* **9**. 103-105. 1998.
75. Isenmann R., Büchler M.W.: Infection and acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **81**. 1707-1708. 1994.
76. Isenmann R., Büchler M.W., Friess H., Uhl W., Beger H.G.: Antibiotics in acute pancreatitis. *Dig. Surg.* **13**. 365-369. 1996.
77. Isenmann R., Rau B., Beger H.G.: Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.* **86**. 1020-1024. 1999.
78. Jakab F., Nagy P., Sugár I., Ondrejka P., Ráth Z., László Zs.: A súlyos pancreatitis kezelésének kardinalis kérdései. *Magy. Seb.* **49**. 323-333. 1996.
79. Jenkinson C., Coulter A., Wright L.: Short form 36 (SF 36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age. *BMJ* **306**. 1437-1440. 1993.

80. Kalfarentzos F., Kehagias J., Mead N., Kokkinis K.: Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis. Result of a randomised prospective trial. *Br. J. Surg.* **84.** 1665-1569. 1997.
81. Kalfarentzos F., Kehagias J., Kakkos S.K., Petsas T., Kokkinis K., Gogos C.A., Androulakis J.A.: Treatment of patients with severe acute necrotizing pancreatitis based on prospective evaluation. *Hepato-Gastroenterol.* **46.** 3249-3256. 1999.
82. Kasperk R., Riesener K.P., Schumpelick V.: Surgical therapy of severe acute pancreatitis: a flexible approach gives excellent results. *Hepato-Gastroenterol.* **46.** 467-471. 1999.
83. Kaufmann P., Demel U., Tilz G.P., Krejs G.J.: Time of plasme soluble intercellular adhesion molecule-1 is related to severity of acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* **46.** 2565-2571. 1999.
84. Kerekes L., Szentkereszty Zs., Kovács Gy., Sápy P.: APACHE-II és Ranson-féle pontrendszer alkalmazása az akut necrotizáló pancreatitis prognosztizálásában a kezelési eredmények tükrében. *Magy. Seb.* **52.** 33-37. 1999.
85. Khan Z., Vlodov J., Horovitz J., Jose R.M., Iswara K., Smotkin J., Brown A., Tenner S.: Urinary trypsinogen activation peptide is more accurate than hematocrit in determining severity in patients with acute pancreatitis: A prospective study. *Am. J. Gastroenterol.* **97.** 1973-1977. 2002.
86. Kisfalvi K., Burghardt B., Varga G., Papp M.: A hasnyálmirigyszövet védelmét befolyásoló tényezők kritikai értékelése. *Orv. Hetil.* **137.** 787-791. 1996.
87. Kjossev K.T., Lasanoff J.E.: Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis. *Surg. Endosc.* **15.** 1239-1240. 2001.
88. Klar E., Werner J.: Neue pathophysiologische Kenntnisse der acuten Pancreatitis. *Chirurg. Gastroenterol.* **71.** 253-264. 2000.
89. Kotani J., Usami M., Nomura H., Iso A., Kasahara H., Kuroda Y., Oyanagi H., Saitoh Y.: Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch. Surg.* **134.** 287-292. 1999.

90. Kovács G.Cs., Fűrész J., Fekete L., Záborszky Z., Orgován Gy., Kollár E., Regöly-Mérei J.: Számított intramucosalis PH-változások a gyomorban az akut pancreatitis kezdeti szakaszában. *Orv. Hetil.* **140.** 941-945. 1999.
91. Kriwanek S., Armbruster C., Beckerhinn P., Dittrich K., Redl E.: Improved results after aggressive treatment of colonic involvement in necrotizing pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* **43.** 1627-1632. 1996.
92. Kriwanek S., Gschwantler M., Beckerhinn P., Armbruster C., Roka R.: Complications after surgery for necrotising pancreatitis: risk factors and prognosis. *Eur. J. Surg.* **165.** 952-957. 1999.
93. Kumar V., Cotran R.S., Robbis S.L.: Az exocrin pancreas in A pathologia alapjai. Semmelweis Kiadó 1994. 581-584.
94. Lankisch P.G., Burchard-Reckert S., Lehnick D.: Underestimation of acute pancreatitis: Patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* **44.** 542-544. 1999.
95. Lankisch P.G., Mahlke R., Blum T., Bruns A., Bruns D., Maisonneuve P., Lowenfels A.B.: Hemoconcentration: an early marker of severe and/or necrotizing pancreatitis? A critical appraisal. *Am. J. Gastroenterol.* **96.** 2081-2085. 2001.
96. Larvin M.: Assesment of severity and prognosis in acute pancreatitis. *Eur. J. Gastroen. Hepatol.* **9.** 122-130. 1997.
97. Lehocky P., Sarr M.G.: Early enteral feeding in severe acute pancreatitis: Can it prevent secondary pancreatic (super) infection? *Dig. Surg.* **17.** 571-577. 2000.
98. Le Mée J., Paye F., Sauvanet A., O'Toole D., Hammel P., Marty J., Ruszniewski P., Belghiti J.: Incidence and reversibility of organ failure in the course of sterile or infected necrotizing pancreatitis. *Arch. Surg.* **136.** 1386-1390. 2001.
99. Luiten E.J.T., Hop W.C.J., Lange J.F., Bruining H.A.: Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann. Surg.* **222.** 57-65. 1995.
100. Magyar A., Flautner L., Forgács A.: Új tendenciák a pancreas sebészetében. *Magy. Seb.* **51.** 331-335. 1998.

101. Mándi Y., Farkas Gy., Karácsonyi S., Béládi I.: Tumor necrosis factor termelés vizsgálata pancreatitist követő szeptikus állapotokban. *Orv. Hetil.* **133.** 211-214. 1992.
102. Mándi Y., Farkas Gy., Takács T., Boda K., Lonovics J.: Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6 and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* **28.** 41-49. 2000.
103. Márton J., Farkas Gy., Szederkényi E., Avramov K.: Az akut nekrotizáló pancreatitis szeptikus szövődményének kezeléséről. *Orv. Hetil.* **136.** 893-895. 1995.
104. Márton J., Farkas Gy., Nagy Z., Takács T., Varga J., Szász Z., Balogh A., Lanovics J.: Plasma levels of TNF and IL-6 following induction of acute pancreatitis and pentoxifylline treatment in rats. *Acta Chir. Hung.* **36.** 223-225. 1997.
105. Márton J., Farkas Gy., Takács T., Nagy Z., Szász Z., Jármay K., Balogh Á., Lanovics J.: Beneficial effects of pentoxifylline treatment of experimental acute pancreatitis in rats. *Res. Exp. Med. (Berl)* **197.** 293-299. 1998.
106. McCutcheon A.D.: Neurological damage and duodenopancreatic reflux in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Arch. Surg.* **135.** 278-285. 2000.
107. Mier J., Luque-de Leon E., Castillo A., Robledo F., Blanco R.: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am. J. Surg.* **173.** 71-75. 1997.
108. Mithöfer K., Mueller P.R., Warshaw A.L.: Interventional and surgical treatment of pancreatic abscess. *World J. Surg.* **21.** 162-168. 1997.
109. Mueller P.R.: Percutaneous drainage of pancreatic necrosis: Is it ecstasy or agony? *AJR* **170.** 976-977. 1998.
110. Nathens A.B., Rotstein O.D.: Editorial response: Selective decontamination of the digestive tract in acute severe pancreatitis - An indication whose time has come. *Clin. Infect. Dis.* **25.** 817-818. 1997.
111. Neoptolemos J.P., Raraty M., Finch M., Sutton R.: Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* **42.** 886-891. 1998.

112. Nordback I., Paajanen H., Sand J.: Prospective evaluation of a treatment protocol in patients with severe acute necrotising pancreatitis. *Eur. J. Surg.* **163.** 357-364. 1997.
113. Nordback I., Sand J., Saaristo R., Paajanen H.: Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis - A single-center randomized study. *J. Gastrointest. Surg.* **5.** 113-120. 2001.
114. Oláh A., Pardavi G., Lukácsy A., Varga Gy., Mátrai T.: Akut nekrotizáló pancreatitishez társuló vastagbéliszövődmények. *Orv. Hetil.* **135.** 1297-1301. 1994.
115. Oláh A., Pardavi G., Varga G., Rácz I.: Effect of early jejunal feeding on the septic complications in acute pancreatitis. Prospective randomised study. *Nutrition* **12.** 680-585. 1996.
116. Oláh A., Belágyi T., Wellner I., Varga G.: Az alkoholfogyasztás és a pancreatitis magyarországi összefüggései. *Magy. Seb.* **53.** 3-6. 2000.
117. Oláh A., Pardavi G., Belágyi T.: Korai jejunális táplálás akut pancreatitisban: A szeptikus szövődmények és a sokszervi elégtelenség megelőzésének lehetősége? *Magy. Seb.* **53.** 7-12. 2000.
118. Oláh A., Belágyi T., Issekutz Á., Tóth-G B., Lacó L.: Procalcitonin gyorseszti értéke akut necrotizáló pancreattits steril és inficiálódott formáinak elkülönítésében (Prospektív, kontrollált vizsgálat). *Suppl. Magy. Seb.* **55.** 163. 2002.
119. Oláh A., Pardavi G., Belágyi T., Nagy A., Issekutz Á., Gamal E.M: Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a low complication rate. *Nutrition* **18.** 259-262. 2002.
120. Oláh A., Belágyi T., Issekutz Á., Gamal M.E., Bengmark S.: Randomized clinical trials of specific lactobacillus and fibre supplement to early nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **89.** 1103-1107. 2002.
121. Pap Á.: Kommentár „Simpson W.G., Marsano L., Gates L.: Enterális mesterséges táplálás akut alkoholos pancreatitisben.” c. közleményéhez. *Orvostovábbképző Szemle, Különszám* 13-14. tavasz, 1997.

122. Pap Á.: Akut pancreatitis. In: Varró V.: Gastroenterológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest 1998. 606-623.
123. Papos M., Takács T., Farkas Gy., Lang J., Csernay L., Lonovics J.: Prognostic role of ^{99m}Tc-HM-PAO-leukocyte scintigraphy in acute pancreatitis and in patients with pancreatic pseudocysts. *Pancreas* **14**. 9-15. 1997.
124. Paulson E.K, Vitellas K.M, Keogan M.T, Low V.H.S, Nelson R.C.: Acute pancreatitis complicated by gland necrosis: spectrum of findings on contrast-enhanced CT. *AJR* **172**. 609-613. 1999.
125. Paye F., Rotman N., Radier C., Nouira R., Fagniez P.L.: Percutaneous aspiration for bacteriological studies in patients with necrotizing pancreatitis. *Br. J. Surg.* **85**. 755-759. 1998.
126. Paye F., Frileux P., Lehman P., Ollivier J. M., Vaillant J.C., Parc R.: Reoperation for severe pancreatitis. A 10-year experience in a tertiary care center. *Arch. Surg.* **134**. 316-320. 1999.
127. Pinkola K., Darvas K.: Procalcitonin gyorseszt alkalmazása sebészeti intenzív osztályon kezelt betegeknel. *Magy. Seb.* **54**. 368-370. 2001.
128. Powell J.J, Miles R, Siriwardena A.K.: Antibiotic prophylaxis in initial management of severe acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **85**. 582-587. 1998.
129. Powel J.J., Campbell E., Johnson C.D., Siriwardena A.K.: Survey of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis in the UK and Ireland. *Br. J. Surg.* **86**. 320-322. 1999.
130. Pupelis G., Austrums E., Jansone A., Sprucs R., Wehbi H.: Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: Preliminary report. *Eur. J. Surg.* **166**. 383-387. 2000.
131. Rau B., Poch B., Gansauge F., Bauer A., Nüssler A.K., Nevalainen T., Schoenberg M.H., Beger H.G.: Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis. *Ann. Surg.* **231**. 352-360. 2000.
132. Reinhart K., Meisner M., Hartog C.: Diagnosis of sepsis: novel and conventional parameters. *Advances in Sepsis* **1**. 42-51. 2002.

133. Regöly-Mérei J., Kovács G., Orgován Gy., Irtó I., Fent J., Horkay B., Lakatos Zs., Nagy-Dani É., Németh K., Papp G., Schweitzer K., Veszely G., Fűrész J.: A monocita/limfocita rendszer és az endogén mediátorok szerepe az akut pancreatitis súlyosságának és a szeptikus szövődmények kialakulásában. *Magy. Seb.* **54.** 273-281. 2001.
134. Rockey D.C., Cello J.P.: Pancreaticopleural fistula. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* **69.** 332-344. 1990.
135. Róka R., Wittmann T., Palágyi P., Czakó L., Jármay K., Rosztóczy A., Lonovics J.: Folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban. *Orv. Hetil.* **142.** 1805-1808. 2001.
136. Rünzi M., Layer P.: Nonsurgical management of acute pancreatitis. Use of antibiotics. *Surg. Clin. N. Am.* **79.** 759-765. 1999.
137. Sakorafas G.H., Tsiotos G.G., Sarr M.G.: Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously under-appreciated entity. *J. Am. Coll. Surgeons* **188.** 643-648. 1999.
138. Sarr M.G., Nagorney D.M., Mucha Jr. P., Farnell M.B., Johnson C.D.: Acute necrotizing pancreatitis: Management by planned, staged pancreatic necrosectomy/ debridement and delayed primary wound closure over drains. *Br. J. Surg.* **78.** 576-581. 1991.
139. Sápy P., Asztalos L., Uray É., Balázs Gy.: Az akut pancreatitis kezelési lehetőségei, eredményeink. *Orvosképzés* **63.** 203-212. 1988.
140. Sápy P., Antalffy J., Balázs Gy.: Die Rolle der Peritoneallavage in der chirurgischen Behandlung der akuten nekrotisierenden Pankreatitis. *Zbl. Chir.* **114.** 99-106. 1989.
141. Sápy P., Furka I., Fábián E., Mikó I., Balázs Gy.: Experimental study of parenteral nutrition and of the exocrine function of the pancreas. *Acta Chir. Hung.* **31.** 145-150. 1990.
142. Schirmer B.: Timing of and indications for biliary tract surgery in acute necrotizing pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* **5.** 229-231. 2001.
143. Schmalz M.J., Geenen J.E.: Therapeutic pancreatic endoscopy. *Endoscopy* **31.** 88-94. 1999.

144. Schmid R.M., Adler G.: Cytokines in acute pancreatitis - new pathophysiological concepts evolve. *Eur. J. Gastroen. Hepatol.* **11**. 125-127. 1999.
145. Sharma V.K., Howden C.W.: Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* **22**. 28-31. 2001.
146. Simchuk E.J., Traverso L.W., Nukui Y., Kozarek R.A.: Computed tomography severity index is a predictor of outcomes for severe pancreatitis. *Am. J. Surg.* **179**. 352-355. 2000.
147. Simpson W.G., Marsano L., Gates L.: Enteral nutritional support in acute alcoholic pancreatitis. *J. Am. Coll. Nutr.* **14**. 662-665. 1995.
148. Singh G., Lobo D.R.N., Jindal A., Marwaha R.K., Khanna S.K.: Splenic arterial hemorrhage in pancreatitis: report of three cases. *JPN. J. Surg.* **24**. 752-755. 1994.
149. Soper N.J.: Laparoscopic approach to the biliary tract in acute necrotizing pancreatitis. *J. Gastrointest. Surg.* **5**. 240-242. 2001.
150. Soran A., Chelluri L., Lee K.K.W., Tisherman S.A.: Outcome and quality of life of patients with acute pancreatitis requiring intensive care. *J. Surg. Res.* **91**. 89-94. 2000.
151. Stadnyc K., Calder J., Rockwood K.: Testing the measurement properties of the shorf Form-36 health survey in frail elderly population. *Clin. Epidemiol.* **51**. 827-835. 1998.
152. Sutton R., Slavin J.P., Ghaneh P., Neoptolemos J.P.: Pancreatic disease: present advances. *Eur. J. Gastroen. Hepatol.* **11**. 33-36. 1999.
153. Szende B.: A pancreas patológiája. In: *Pathologia, Medicina Kiadó* 1999. 358-360.
154. Szentkereszty Zs., Kerekes L., Hallay J., Péter M., Sáy P.: CT-vezérelt perkután drenázs alkalmazása az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésében. *Magy. Seb.* **54**. 11-14. 2001.
155. Szentkereszty Zs., Kerekes L., Hallay J., Kovács G., Bodnár Zs., Sáy P.: Az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésének összehasonlító vizsgálata. *Orv. Hetil.* **142**. 993-996. 2001.

156. Szentkereszty Zs., Kotán R., Kerekes L., Hallay J.: Kezelési stratégia akut nekrotizáló pancreatitisban. *Magy. Seb.* **55**. 261-264. 2002.
157. Szentkereszty Zs., Kerekes L., Hallay J., Czako D., Sápý P.: CT guided percutaneous peripancreatic drainage: a possible therapy in acute necrotizing pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* **49**. 1696-1698. 2002.
158. Szentkereszty Zs., Czimbalmos Á., Kotán R., Gulácsi Zs., Kerekes L., Nagy Zs., Czako D., Sápý P.: Quality of life following acute necrotizing pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol.* Közlésre elfogadva
159. Takács Z., Papós M., Farkas Gy., Márton J., Pávics L., Láng J., Csernay L., Lonovics J.: Leukocita szcintigráfia az akut pancreatitis diagnosztikájában. *Orv. Hetil.* **140**. 483-488. 1999.
160. Telek G., Fehér J., Jakab F., Rozé C.: Akut pancreatitis: új ismeretek a patofiziológia megértéséhez. *Orv. Hetil.* **141**. 267-278. 2000.
161. Tsiotos G.G., Smith C.D., Sarr M.G.: Incidence and management of pancreatic and enteric fistulas after surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Arch. Surg.* **130**. 48-52. 1995.
162. Tsiotos G.G., Luque-de Leon E., Søreide J.A., Bannon M.P., Zietlow S.P., Baerga-Varela Y., Sarr M.G.: Management of necrotizing pancreatitis by repeated operative necrosectomy using a zipper technique. *Am. J. Surg.* **175**. 91-98. 1998.
163. Varga P.: Éheznek-e az aktív táplálásra képtelen betegek kórházainkban? *Táplálkozás-Allergia-Diéta.* **1**. 5-13. 1995.
164. Varga P.: A klinikai táplálás elmélete és gyakorlata. in *Az enterális és parenterális mesterséges táplálás ABC-je*. Melania Kiadó, 1998. 19-123.
165. Ware J.E.: Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view. *BMJ* **306**. 1429-1430. 1993.
166. Warshaw A.L.: Pancreatic necrosis. To debride or not to debride - That is the question. *Ann. Surg.* **232**. 627-629. 2000.
167. Warshaw A.L.: Invited commentary. *J. Am. Coll. Surgeons.* **194**. 744-745. 2002.

168. Widdison A.L., Karanjia N.D.: Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* **80**. 148-154. 1993.
169. Windsor A.C.J., Kanwar S., Li A.G.K., Barnes E.: Compared with parenteral nutrition enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* **42**. 431-435. 1998.
170. Wyncoll D.L.: The management of severe acute necrotising pancreatitis: an evidence based review of the literature. *Intensive Care Med.* **25**. 146-156. 1999.
171. Zhu J.F., Fan X.H., Zhang X.H.: Laparoscopic treatment of severe acute pancreatitis. *Surg. Endosc.* **15**. 146-148. 2001.

12. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm Dr. Sápy Péter prtofesszor úrnak aktív segítségét a témaválasztásban, útmutatását és tanácsait értekezésem írásában.

Köszönettel tartozom a DEOEC II. sz. Sebészeti Klinika, különös tekintettel az Intenzív Osztály valamennyi dolgozójának, akik áldozatos munkájuk mellett segítséget nyújtottak a tudományos értékeléshez.

Köszönet a gastroenterológus, intervenciós radiológus, infektológus és mikrobiológus kollégáknak segítőkész közreműködésükért.

Külön köszönet illeti Nagy Sándort a szép fényképekért, Veres Tamást a számítógépes szerkesztésért és Szabó Sándornét a szakirodalom felkutatásáért és beszerzéséért és Czimbalmos Ágnest az SF-36 kérdőív értékelésében nyújtott segítségéért.

Végül is, de nem utolsósorban köszönettel tartozom szüleimnek, feleségemnek és gyermekeimnek, akik aktív segítségükkel és a nyugodt munkához szükséges családi háttér megteremtésével járultak hozzá munkámhoz.