

# Univerzitet u Novom Sadu



Medicinski fakultet Novi Sad



## Magnetonrezonantna dijagnostika akutnog pankreatitisa

### Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Sanja Stojanović

Viši naučni saradnik Jelena Ostojić

Kandidat:

Dr Katarina Gvozdenović

Novi Sad, 2017. godine

**УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ**  
**НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Medicinski fakultet**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Katarina Gvozdenović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof dr Sanja Stojanović Viši naučni saradnik Jelena Ostojić
Naslov rada: NR	Magnetnorezonantna dijagnostika akutnog pankreatitisa
Jezik publikacije: JP	Srpski/latinica
Jezik izvoda: JI	Srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autnomna pokrajna Vojvodina
Godina: GO	2017
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja / stranica / slika / grafikona / referenci / priloga)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Radiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	difuziona sekvenca nuklearne magnetne rezonance; pankreatitis; rana dijagnoza; dijagnostički imidžing; ROC kriva; senzitivnost i specifičnost; statistička obrada podataka
UDK	616.37-002-07:537.635
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu; 21000 Novi Sad; Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Akutni pankreatitis predstavlja zbirni pojam dinamičkih, lokalnih i sistemskih patofizioloških procesa nastalih iznenadnim prodorom aktivnih litičkih pankreasnih enzima u žlezdani parenhim. Cilj istraživanja je da se utvrditi senzitivnost difuzione sekvence magnetne rezonance (DWI) radi utvrđivanja morfoloških promena parenhima kod akutnog pankreatitisa. Poređenje difuzione mape i difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i kod pacijenata sa morfološki urednim parenhimom pankreasa na magnetnoj rezonanci. Utvrditi da li postoje statistički značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na pol. Utvrditi da li postoje statistički značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na godine. Odrediti prelomnu tačku difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom. Studija je bila prospektivnog karaktera i obuhvatilo je 30 ispitanika sa morfološki urednim parenhimom pankreasa i 30 sa dijagnozom akutnog pankreatitisa unutar 72 sata od početka simptoma. Svi pacijenti su pregledani magnetnom rezonancom u Centru za

	radiologiju, Kliničkog Centra Vojvodine. Rezultati ukazuju da postoje razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i kontrolne grupe. Takođe smo dokazali da difuzioni koeficijent zavisi od pola i starosti i utvrdili smo prelomnu tačku difuzije za rano dijagnostikovanje akutnog pankreatitisa.
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	22.12.2016 godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	<b>predsednik:</b> Prof dr Olivera Nikolić, Klinički Centar Vojvodine; Centar za radiologiju, vanredni profesor. <b>član:</b> Prof dr Jovan Lovrenski, IZZDIO Novi Sad, vanredni profesor <b>član:</b> Prof dr Dragan Mašulović, Klinički Centar Srbije, Klinika za radiologiju, redovan profesor <b>član:</b> Prof dr Viktor Till, Klinički Centar Vojvodine, Centar za radiologiju, redovan profesor <b>član:</b> Prof dr Svetozar Sečen, Klinički Centar Vojvodine, Klinika za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju, redovan profesor.

University of Novi Sad  
Faculty  
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D.thesis
Author: AU	Dr Katarina Gvozdenović
Mentor: MN	Prof dr Sanja Stojanović Jelena Ostojić
Title: TI	Magnetnoresonant diagnosis of pancreatitis acuta
Language of text: LT	Serbian (Roman) (scr)
Language of abstract: LA	English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2017
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad; Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Radiology
Subject, Key words SKW	Diffusion Magnetic Resonance Imaging; Pancreatitis; Early Diagnosis; Diagnostic Imaging; ROC Curve; Sensitivity and Specificity; Data Interpretation, Statistical
UC	616.37-002-07:537.635
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Novi Sad; 21000 Novi Sad; Serbia; Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Acute pancreatitis is defined as cumulative term of dynamic local and general pathophysiological processes caused by sudden penetration of active lithic pancreatic enzymes in the glandular parenchyma. Goal of this research is to note the changes (sensitivity) in values of diffusion weighted images (DWI) in acute pancreatitis and to determine morphological changes in glandular parenchyma of pancreas. Comparison of DWI between patients with acute pancreatitis and patients with normal pancreatic parenchyma based on magnetic resonance (MRI). We also want to determine whether there were statistically significant differences of DWI in patients with acute pancreatitis in relation to sex and age. One of our goals also was to determine breakpoint of DWI as a sure sign of acute pancreatitis. This was prospective study and included 30 patients with morphologically healthy parenchyma of the pancreas (control group) and 30 with the diagnosis of acute pancreatitis – in first 72 hours of the onset of symptoms. All patients were examined on MRI in department of Radiology of Clinical Center of Vojvodina. Our results indicate that was a big difference of DWI between patients with acute pancreatitis and control group.</p> <p>We prove that DWI depends on the sex and age.</p>

	1,77x10 <sup>-6</sup> mm/s <sup>2</sup> was braekpoint which indicates acute pancreatitis.
Accepted on Senate on: AS	22.12.2016 godine
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p><b>president:</b> Prof dr Olivera Nikolić,</p> <p><b>member:</b> Prof dr Jovan Lovrenski, IZZDIO Vojvodina.</p> <p><b>member:</b> Prof dr Dragan Mašulović, Clinical Center of Serbia, Clinical for radiology</p> <p><b>member:</b> Prof dr Viktor Till, Clinical Center of Vojvodina; Center for radiology.</p> <p><b>member:</b> Prof dr Svetozar Sečen, Clinical Center of Vojvodina, clinical for abdominal, endocrine and transplantation surgery.</p>

*Zahvaljujem se,*

**Prof dr Sanji Stojanović i Jeleni Ostojić,**  
mojim mentorima na izuzetnom zalaganju, stručnim savetima bez kojih  
ova doktorska disertacija ne bi bila moguća.

Veliko poštovanje i zahvalnost dugujem Prof dr Kosti Petroviću koji  
je bio idejni tvorac doktorske disertacije i koji mi je pružao podršku  
tokom specijalizacije i izrade doktorata.

Takođe se zahvaljujem dr Aleksandru Kneževiću, upravniku Interne  
klinike, Urgentnog Centra, Kliničkog Centra Vojvodine i njegovom timu  
koji su pokazali nesebičnu podršku i saradnju prilikom izrade doktorata.

Kolegama Centra za radiologiju kao i tehničarima zaposlenim na  
megnetnoj rezonanci, na profesionalizmu i spremnosti da pomognu.

Mojim roditeljima, bratu

Mom suprugu **Nemanji** i **deci** koji su me podsticali i davali mi  
nesebičnu podršku.

Katarina Gvozdrenović

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. ISTORIJAT AKUTNOG PANKREATITISA.....	1
1.2. OSNOVE MAGNETNE REZONANCE.....	2
1.3. FORMIRANJE SLIKE.....	10
1.4. ANATOMIJA PANKREASA.....	11
1.5. DEFINICIJA AKUTNOG PANKREATITISA.....	13
1.6. ETIOLOŠKI FAKTORI.....	14
1.7. PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG PANKREATITISA.....	15
1.8. PANKREASNA NEKROZA.....	16
1.9. PODELA TEČNIH KOLEKCIJA UDRUŽENIH SA AKUTNIM PANKREATITISOM.....	17
1.9.1. Akutna peripankreatična tečna kolekcija.....	17
1.9.2. Pankreasna pseudocista.....	18
1.9.3. Postnekrotična pankreatična/peripankreatična tečna kolekcija (akutna nekrotična kolekcija).....	19
1.9.4. Zidom ograničena pankreasna nekroza.....	20
1.9.5. Vaskularne komplikacije.....	21
1.10. RADIOLOŠKE MOGUĆNOSTI PRIKAZA PANKREASA I PROMENA U AKUTNOM PANKREATITISU.....	21
1.10.1. Nativni snimak abdomena.....	21
1.10.2. Radiografski snimak grudnog koša.....	22
1.10.3. Kontrastna ispitivanja gastrointestinalnog trakta.....	22
1.10.4. Ispitivanje bilijarnog trakta.....	23
1.10.5. Endoskopska retrogradna holangiografija (ERCP).....	23
1.10.6. Ultrazvučni pregled pankreasa.....	23
1.10.7. Kompjuterizovana tomografija.....	25
1.10.8. Dijagnostika akutnog pankreatitisa magnetnom rezonancom.....	26
1.10.9. Difuziona sekvenca magnetne rezonance.....	28
1.10.10. Artefakti i ograničenja difuziono otežane sekvence.....	30
<b>2. CILJ RADA I HIPOTEZE</b> .....	<b>32</b>
2.1. CILJ RADA.....	32
2.2. HIPOTEZE.....	32
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	<b>33</b>
3.1. DEFINICIJA UZORKA.....	33
3.2. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE UZORKA.....	37
3.3. STATISTIKA.....	39
3.3.1. Deskriptivne statističke metode.....	39
3.3.2. Metode za testiranje statističkih hipoteza.....	39
3.3.3. Metode za ispitivanje zavisnosti.....	41
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>43</b>
4.1. KONTROLNA GRUPA.....	43
4.2. ISPITIVANA GRUPA.....	48
4.3. REZULTATI TESTOVA STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI.....	54
4.4. KORELACIJE.....	56
4.5. ROC ANALIZA.....	57
<b>5. DISKUSIJA</b> .....	<b>60</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>70</b>
<b>7. LITERATURA</b> .....	<b>71</b>

# 1. UVOD

## 1.1. Istorijat akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis predstavlja zbirni pojam dinamičkih, lokalnih i sistemskih patofizioloških procesa nastalih iznenadnim prodorom aktivnih litičkih pankreasnih enzima u žlezdani parenhim (1). Akutni pankreatitis se prvi put spominje u spisima 323. godine pre nove ere, u kojima se opisuje da je Aleksandar Makedonski oboleo od istog (2). Dve hiljade i dvesta godina kasnije engleski hirurg *Reginald Huber Fitz* objavio je svoje istrživanje na pedeset tri pacijenta sa dijagnozom akutnog pankreatitisa, gde ih je podelio u dve grupe: hemoragijski i supurativni (3). 1896. godine *Chiary* je postavio postulat o mehanizmu nastanka akutnog pankreatitisa, tj. o autodigestiji parenhima pankreasa (4). *Lerch* i saradnici su prvi put objavili da opstrukcija glavnog pankreatičnog voda dovodi do nekrotizirajućeg akutnog pankreatitisa (5). Terapija akutnog pankreatitisa tokom istorije imala je svoje uspone i padove. Do 1970. godine terapija akutnog pankreatitisa je uglavnom bila konzervativna, a nakon toga sve se više pridavao značaj hirurškom pristupu. *Beger i Bredley* prvi put su opisivali hirurški postupak nekrektomije kod inficirane nekrotične kolekcije (6, 7).

U rendgenološkoj literaturi pankreas se prvi put spominje u prvim godinama prošlog veka. Rendgenologija pankreasa je počela da se razvija u toku dvadesetih i tridesetih godina, razvojem pregleda želuca i duodenuma. U to vreme u rendgenološku praksu se uvodi tomografija. Pedesetih godina, uvođenjem i razvojem intravenske holangiografije i operativne vrsungografije javila se značajna pomoć u diferencijalnoj dijagnozi i uvođenjem indikacija za hiruršku intervenciju. Pedesetih i šezdesetih godina razvile su se i hipotona duodenografija i arteriografija pankreasa. Razvoj ultrazvučnog pregleda, kompjuterizovane tomografije, endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) i magnetne rezonance (MRI) doneo je pravu revoluciju u ispitivanju parenhima pankreasa i duktalnog sistema ovog organa. Ovim metodama, razvijenim u poslednje četiri decenije, prvi put se može direktno videti pankreas, njegova okolina i njegova duktalna struktura. U istorijatu razvoja magnetne rezonance 1920. godine fizičar *Bohr* je postavio teoriju kvantne fizike, koja je predstavljala osnovu rada ovog aparata. Princip rada magnetne rezonance je prvi put opisan od strane *Isidor Raby-a* (8) 1938.

godine u sklopu *Stern-Gerlach*-ovog eksperimenta zbog čega su 1944. godine dobili i Nobelovu nagradu (9).

## **1.2. Osnove magnetne rezonance**

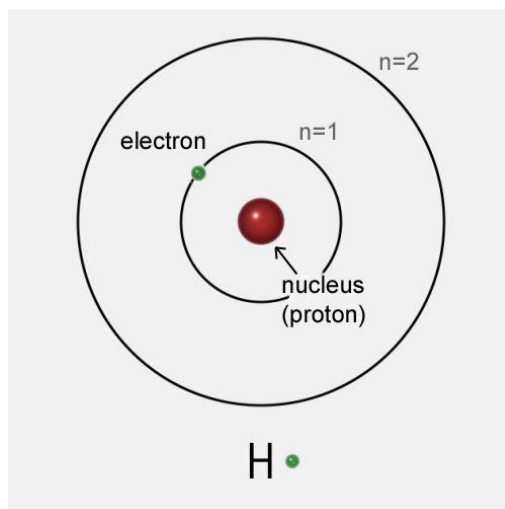
Istorija magnetne rezonance doživela je svoj vrhunac 2003. godine, kada je Nobelova nagrada za medicinu dodeljena *Polu Laterburu (Paul Lauterbur)* i *Piteru Mensfeldu (Peter Mansfield)* za otkrića u vezi sa prikazom mekih tkiva pomoću magnetne rezonance (10). Početni koncept za medicinsku primenu MRI nastao je zahvaljujući otkriću *Rejmonda Damadiana (Raymond Vahan Damadian)* 1971. u toku rada na analizi tumora kod miševa (11). Ovo uzbudljivo otkriće otvorilo je vrata za potpuno novi način snimanja ljudskog tela, gde je kontrast između zdravog tkiva i tkiva zahvaćenog tumorom mnogo veći od onog koji nudi rendgenska tehnologija i ultrazvuk.

Narednih 20 godina MRI je formirana kao moćan istraživački alat u mnogim oblastima fizike i još više u hemiji. Razvoju metode su doprineli hemičari u želji da objasne strukture organskih molekula. Tako je ova metoda prodrla u biohemiju za određivanje strukture bioloških makromolekula. Istovremeno je našla mesto u biologiji za nedestruktivno ispitivanje bioloških procesa, da bi danas postala nezamenljiva dijagnostička metoda za snimanje mekih tkiva. Godine 1984. Američko udruženje radiologa je, da bi uklonilo asocijaciju na nuklearne reakcije i bombe, iz naziva metode izostavilo pridev nuklearna pa je u medicini MRI poznat kao imidžing magnetnom rezonancom – MRI (od naziva na engleskom magnetic resonance imaging). Razvoj magnetne rezonance (MRI) je otpočeo 1946. godine, kada su *-Felix Bloch* i *Edward Purcell* nezavisno jedan od drugog otkrili fenomen magnetne rezonancije i zato dobili Nobelovu nagradu 1952. godine (12). U periodu od 1950-1970. godine MRI je korišćen prevashodno za proučavanje hemijske i fizičke analize modela. 1971. *Raymond Damadian* (11) je pokazao da se vremena relaksacije zdravih tkiva i tumora međusobno razlikuju što je podstaklo naučnike na razmišljanje o primeni MRI u medicinske svrhe (otkrivanje bolesti). 1975. godine *Richard Ernst* predložio je nekoliko metoda za dobijanje slike: kodovanje, kodiranje faze, kodovanje frekvencije, Furijeova transformacija (što danas predstavlja osnovu u primeni MRI). 1977. godine *Peter Mansfield* predstavio je eho-planarnu tehniku dobijanja slike-EPI. 1980. godine *Edelstein* je sa svojim saradnicima, koristeći Ernst-ovu metodu, demonstrirao postupak dobijanja slike, koje je trajalo oko 5 minuta. 1986. godine skraćeno je vreme koje je potrebno da se dobije

slika na oko 5 sekundi, bez prevelikog gubitka na kvalitetu slike. 1987. godine „eho planarna“ tehnika je upotrebljena za dobijanje slike srčanog ciklusa u realnom vremenu. 1992. godine razvijena je funkcionalna magnetna rezonanca (fMRI). Ova tehnika omogućava mapiranje različitih regija ljudskog mozga, na osnovu praćenja protoka krvi i količine kiseonika u njoj. Pet godina ranije mnoge kliničke ustanove zastupale su mišljenja da će „eho-planarna“ metoda dobijanja slike biti primarna za dobijanje slike u realnom vremenu, međutim razvojem fMRI otvorile su se nove mogućnosti primene fMRI u postupcima mapiranja određenih regiona mozga odgovornim za razmišljanje i motoriku (9).

2003. godine *Paul C. Lauterbur*, *Sir Peter Mansfield* dobili su Nobelovu nagradu iz oblasti medicine za dostignuća u vezi sa MRI (10). Beleži se podatak da tokom 2003. godine širom sveta je u upotrebi 10.000 MRI uređaja, sa približno 75 miliona pregleda po godini (9).

Magnetna rezonanca koja se koristi u medicinskoj dijagnostici koristi signal dobijen od jezgra atoma vodonika. Atom vodonika je najrasprostranjeniji atom u našem telu, jer čovekovo telo sačinjava oko 90% vode. Vodonikov atom sadrži jedan proton, koji čini jezgro atoma i jedan elektron, koji čini omotač atoma što je prikazano na Slika br. 1.

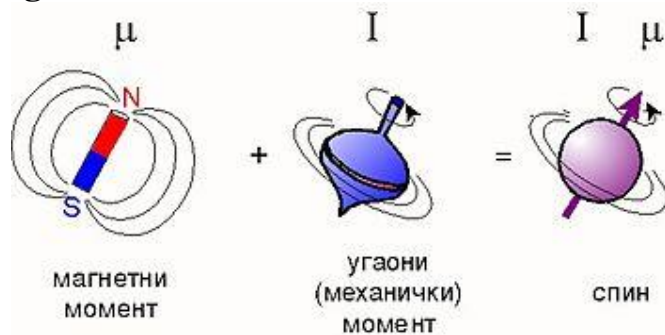


Slika br. 1 – Atom vodonika

Proton je pozitivno naelektrisana čestica i ima masu od  $1.6726 \cdot 10^{-27} \text{ kg}$ , dok je elektron negativno naelektrisana čestica i ima masu od  $9.109 \cdot 10^{-31} \text{ kg}$ . Gledajući ceo atom, on je elektroneutralan. Nama je od interesa samo jezgro atoma vodonika, odnosno njegov proton. Proton pored pozitivnog naelektrisanja, poseduje i spin, koji predstavlja njegovo rotiranje oko

sopstvene ose. Tako da dolazimo do dve bitne osobine protona: 1. kao rotirajuća masa, proton ima ugaoni moment i ponaša se kao čigra, koji teži da zadrži prostornu orijentaciju 2. kao rotirajuća masa sa električnim naelektrisanjem, proton ima magnetni moment i ponaša se kao mali magnet (Slika br. 2).

### 1.3. Ugaoni i magnetni moment

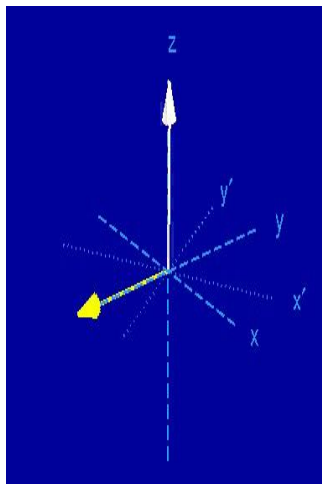


Slika br. 2 - Osobine protona

Kada se na spin deluje spoljašnjim poljem (obično je to zemljino gravitaciono polje  $G$ ), on će pokušati da promeni orijentaciju svoje ose, a sam proces se naziva *precesija*. U isto vreme deluje i sila trenja u tački oslonca, pa kada ne bude dovoljno energije da se održi stanje rotacije spin će pasti. Ali kada imamo u pitanju jezgro vodonika, koje se izloži spoljašnjem magnetnom polju  $B$ , magnetni momenti ili spinovi će se orijentisati u pravcu spoljašnjeg magnetnog polja. *Precesija jezgra* se javlja karakterističnom brzinom koja je proporcionalana jačini spoljašnjeg magnetnog polja i naziva se *Larmorova* frekvencija. *Larmorova* frekvencija  $\omega$  je veoma značajan koncept, koji je u osnovi magnetne rezonance. Definiše se preko:  $\omega = \gamma B$ , gde je  $\gamma$  žiromagnetni odnos, koji je specifičan za svako jezgro i predstavlja odnos magnetnog i ugaonog momenta. Odatle vidimo da Larmorova frekvencija zavisi samo od jačine polja, odnosno karakteristična je za svako jezgro, gde se i ogleda suština magnetne rezonance.

Svi vektori magnetizacije orijentisani su u pravcu spoljašnjeg magnetnog polja tj. longitudinalno, ali kad se na njih deluje radiofrekvetnim impulsom od  $90^\circ$  koji je dovoljno jak, dolazi do rotacije longitudinalne u transverzalnu ravan. Rotiranjem magnetizacije u transverzalnu ravan smo dobili merljivu komponentu magnetizacije, pa dok ona rotira ili precesira oko  $z$  ose, indukuje se naizmenični napon iste frekvencije, kao i Larmorova frekvencija, u

prijemnom kalemu. Ovaj signal se prikuplja i obrađuje sa osetljivim prijemnikom i računarom za generisanje MRI slike. Proces ekscitacije spin sistema je grafički ilustrovan na Slika br. 3 gde je prikazano kada a) nije prisutno spoljašnje magnetno polje i svi magnetni momenti su haotično orijentisani; b) u prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja dolazi do stvaranja uzdužne magnetizacije, odnosno dolazi do orijentacije magnetnih momenata u pravcu polja; c) u prisustvu spoljašnjeg magnetnog polja, dovodi se radiofrekventni (RF) impuls koji vrši rotaciju magnetnih momentata za  $90^\circ$ ; i d) magnetizacija je prevedena u transverzalnu ravan.



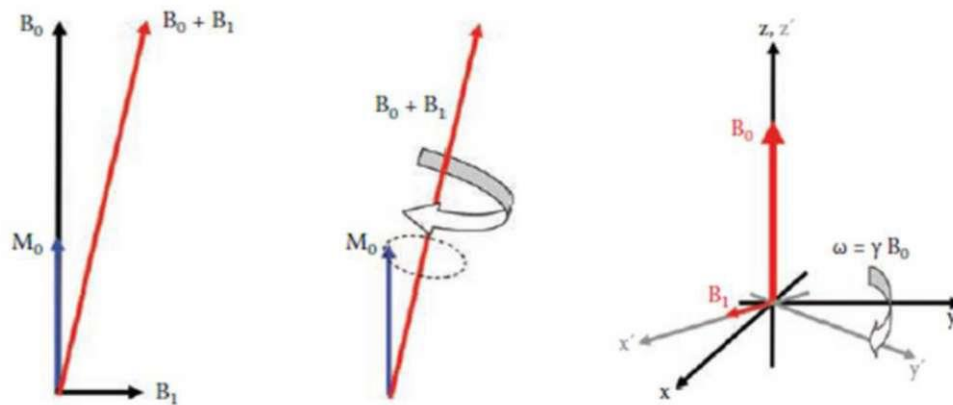
Slika br. 3 - Model ekscitacije

Prema *Bolcmanovoj* raspodeli, na temperaturama bliskim sobnoj temperaturi raspodela paralelnih i antiparalelnih stanja je približno jednaka, što znači da je ukupna magnetizacija nula. Međutim, ako se primeni jako spoljašnje magnetno polje sve više spinova se orijentiše u pravcu polja, tj. spinovi okupiraju niži energetska nivo i  $\Delta E$  raste. Ukoliko na jezgro deluje spoljašnje polje  $B_1$ , ono iz stanja ravnoteže prelazi u neravnotežno stanje. Efekat sekundarnog magnetnog polja možemo opisati kao energiju koja je potrebna da jezgro pređe iz nižeg u viši energetska nivo. Spoljašnje magnetno polje mora imati sledeće karakteristike:

- mora biti pod uglom od  $90^\circ$  u odnosu na  $B_0$
- mora biti manje od  $B_0$  jer se uključuje/isključuje velikom brzinom.

Danas MRI sistemi koriste polja jačine od 1.5 T do 7 T, dok polje uzima vrednosti oko 1 gaussa, tj. oko 0.0001T. Ako bi bilo paralelno sa  $B_0$ , ova polja bi se sumirala i ne bi došlo do neke bitne razlike u odnosu na vrednost  $B_0$ . Međutim, ako primenimo polje normalno u odnosu na  $B_0$

tada je suma ova dva polja pod nekim malim uglom u odnosu na  $B_0$  i  $M_0$ . Neposredno pošto je polje primenjeno,  $M_0$  vrši precesiju i udaljava se od  $B_0$  (Slika br. 4).

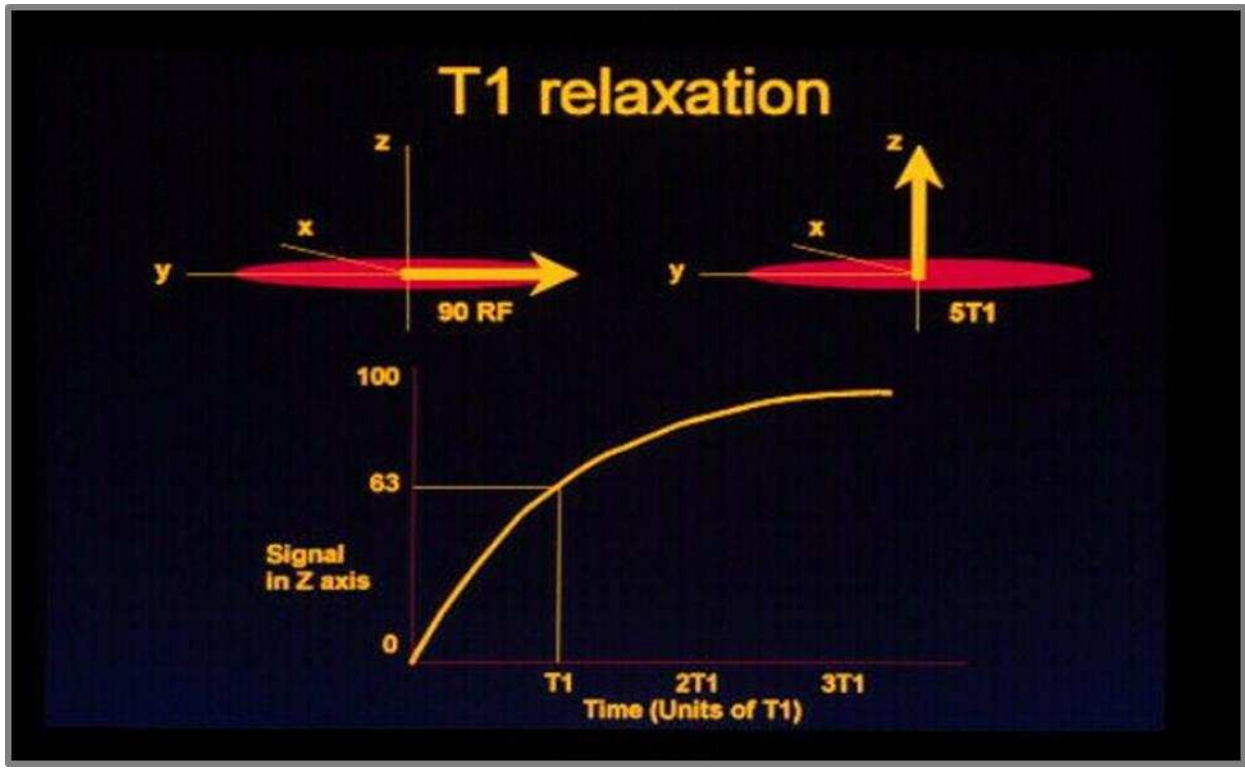


Slika br. 4 - Efekat dodavanja sekundarnog polja

Potrebno je da dodatno polje rotira oko  $B_0$  Larmorovom frekvencijom, jer se u suprotnom neće postići željeni efekat. Rotiranjem se dobija dovoljna energija koja dozvoljava prelaz sa nižeg na više energetske stanje. Ukupno magnetno polje,  $B_0+B_1$ , se menja sa vremenom. Pošto se magnetizacija  $M_0$  kreće oko ukupnog magnetnog polja, doći će do povećavanja ugla između polja i magnetizacije. Tačnije, ukupno magnetno polje se pomera od  $B_0$ , tako da će magnetizacija zauzimati veliki ugao u odnosu na polje, tj. može rotirati za  $180^\circ$ . Ovo najbolje vidimo ako posmatramo kako se  $M_0$  ponaša u odnosu na dodatno polje, pri čemu je frekvencija rotiranja jednaka Larmorovoj frekvenciji.

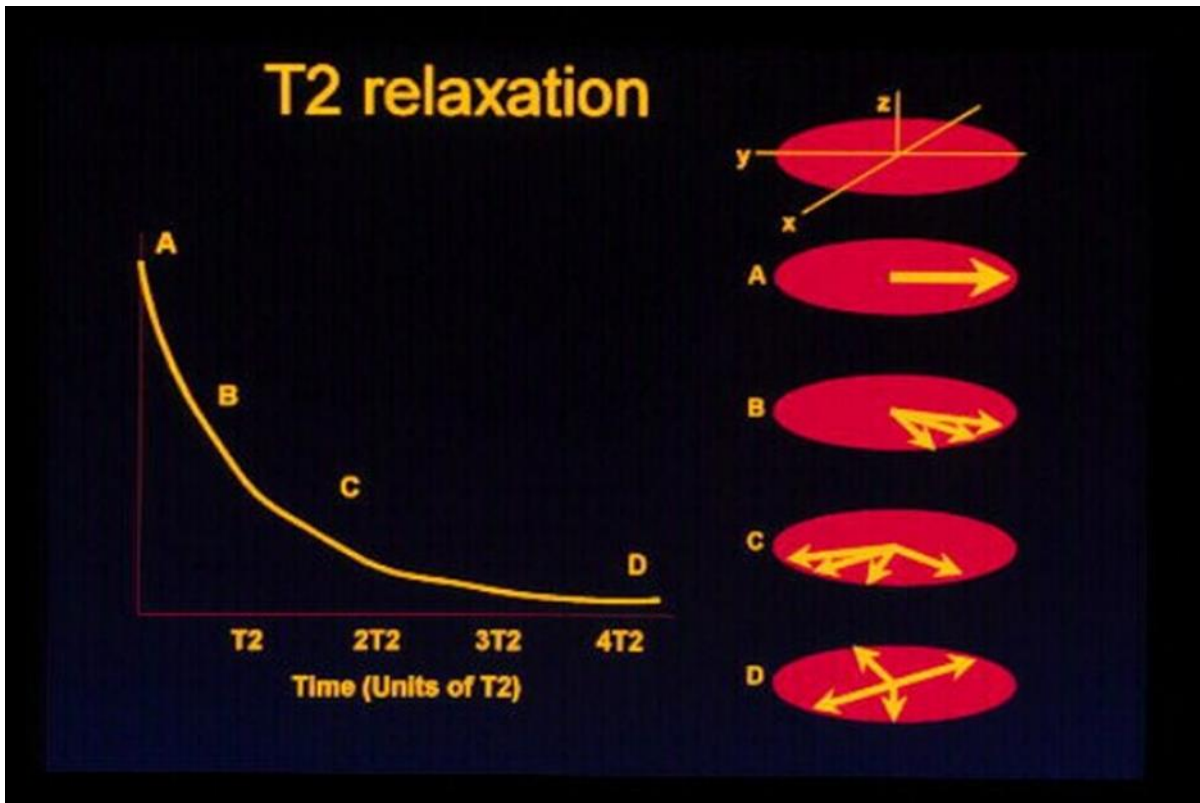
Možemo zaključiti da ako uključimo neko dodatno polje  $B_x$ , koje je pod  $90^\circ$  u odnosu na  $B_0$  i rotira Larmorovom frekvencijom, onda se magnetizacija pomera od  $B_0$  pod nekim uglom. Ovaj efekat se javlja bez obzira na jačinu magnetnog polja  $B_x$ , i predstavlja rezonantni uslov. Ukoliko jačina magnetnog polja ima vrednost (1.5-7) T, Larmorova frekvencija će iznositi (64-300) MHz. Ovaj raspon frekvencije se naziva rezonantnom frekvencijom, a pošto se dodatno polje kratko primenjuje, odatle naziv radio-frekventni impuls.

Kada bi protoni sinhronizovano rotirali i ništa se ne bi menjalo, dobili bismo signal kao na slici. Međutim po prestanku dejstva RF impulsa, ceo sistem se vraća u prvobitno stanje ravnoteže, tj. dolazi do relaksacije. Longitudinalna magnetizacija počinje da se oporavlja, tj. ponovo raste, a novouspostavljena transverzalna magnetizacija se smanjuje.



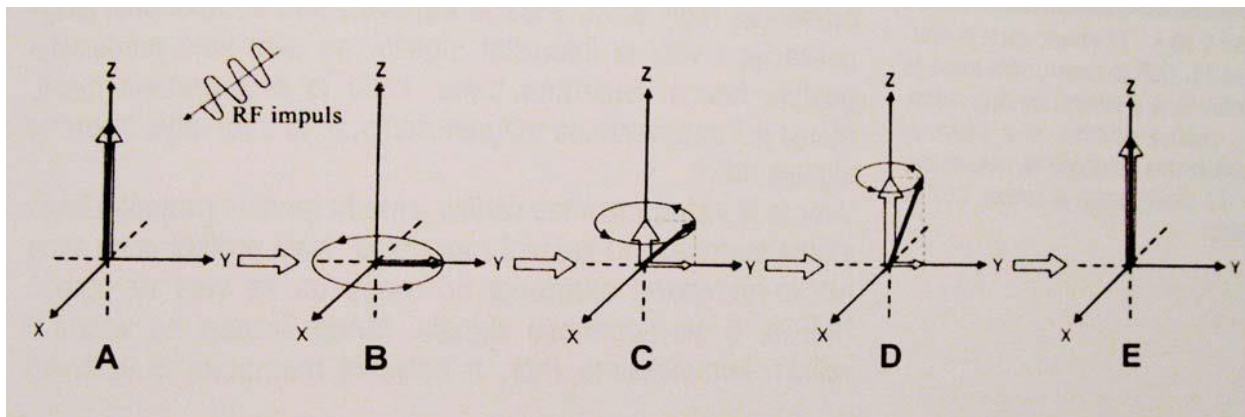
Slika br. 5 - Prikaz modela T1 relaksacija

Posle gašenja *RF* impulsa, protoni se vraćaju sa višeg na niže energetske nivoe. Energija *RF* impulsa se prilikom relaksacije predaje okruženju odnosno tzv. rešetki. Zbog toga se ceo proces naziva relaksacija SPIN-REŠETKA. Vreme koje je potrebno da se longitudinalna magnetizacija oporavi naziva se longitudinalno relaksaciono vreme ili T1 i najviše zavisi od odavanja toplotne energije prilikom vraćanja magnetnog momenta u ravnotežno stanje.



Slika br. 6 - Prikaz modela T2 relaksacije

Posle prestanka dejstva RF impulsa protoni prestaju sinhronizovano da se kreću, tj. izlaze iz faze. Proces se odvija postepeno, sve manje protona je usmereno u istom pravcu tako da se transverzalna magnetizacija s vremenom smanjuje. Vidimo da je T2 vreme za koje se transverzalna magnetizacija smanji za faktor  $e$ , odnosno vreme za koje se smanji za 37% od svoje početne vrednosti. Važno je istaći da je T2 vreme koje opisuje gubitak transverzalne magnetizacije prouzrokovano isključivo mikroskopskim uzrocima (interakcijom između susjednih molekula), zato se još i naziva SPIN-SPIN interakcija. Ukupno defazovanje je dato:  $1/T2^*=1/T2 + 1/T2$  nehomogeno.



Slika br. 7 - Kretanje vektora transverzalne i longitudinalne magnetizacije posle RF impulsa od  $90^\circ$

Longitudinalno vreme relaksacije je duže od transverzalnog. U biološkim tkivima: T1 se kreće od 300ms do 2000ms, dok T2 se kreće od 30ms do 150ms. Uopšteno govoreći, može se reći da voda (kao i tečnosti uopšte) imaju dugo T1 i T2, dok u poređenju sa vodom mast ima kratko T1 i T2. Prilikom opadanja vektora magnetizacije dolazi do indukovanja struje u kalemu odnosno do nastanka MR signala. Ovaj tip signala se naziva raspad slobodne indukcije (RSI), *Free Induction Decay – FID*. Intenzitet signala je najveći neposredno posle gašenja RF impulsa, a zatim se smanjuje, dok mu je frekvencija konstantna. Longitudinalno vreme relaksacije zavisi od sastava tkiva, strukture i okruženja. T1 je relaksacija SPIN-REŠETKA i tokom ovog procesa protoni predaju okruženju energiju apsorbovanu od RF impulsa. Tečnost sporo predaje energiju pa je T1 vreme dugačko (sa molekulima koji su mali i brzo se kreću). U slučaju masti, ugljenične veze na krajevima lanaca masnih kiselina imaju frekvencije bliske Larmorovoj, što rezultuje bržom predajom energije. Jače magnetno polje dovodi do brže precesije i kretanja protona, samim tim je i otežana razmena energije, pa vreme T1 raste.

Transverzalna T2 relaksacija nastaje kada protoni izgube faznu koherenciju usled nehomogenog spoljašnjeg magnetnog polja i usled nehomogenosti lokalnog magnetnog polja. Ako posmatramo molekule vode, oni se brzo kreću i njihova magnetna polja brzo fluktuiraju, pa nema velike razlike u unutrašnjoj magnetizaciji od mesta do mesta. U slučaju tečnosti koje nisu čiste i sadrže neke veće molekule, protoni se brže defazuju i time je T2 vreme kraće.

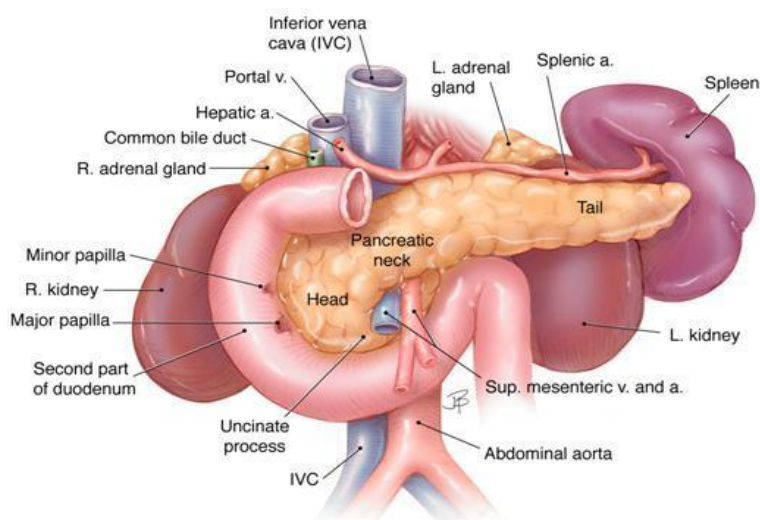
## 1.4. Formiranje slike

Lociranje pozicije u prostoru sa koje dolazi MRI signal određuje se superponiranjem gradijentnih polja osnovnom polju  $B_0$ . Na ovaj način, prema Larmorovoj jednačini, spinovi na različitim lokacijama precesiraće sa različitim učestanostima u zavisnosti od vrednosti lokalnog magnetnog polja na poziciji na kojoj se nalaze, a precesiona frekvencija proporcionalna je rastojanju jezgra od centra magnetnog polja. Ukoliko je jedan gradijent aktivan, a RF impuls sa određenom učestanošću usmerava se ka regionu od interesa, samo spinovi koji precesiraju sa izabranom učestanošću biće eksitovani odnosno samo oni koji se nalaze u delu prostora gde osnovno polje i gradijentno polje uslovljavaju istu precesionu učestanost (prema Larmorovoj jednačini) kao učestanost aplikovanog RF impulsa. Ova tehnika omogućuje selektovanje odabranog preseka izabrane debljine iz regiona od interesa. Da bi bilo moguće detektovati signal sa tačno određene tačke u prostoru, potrebno je da se aplikuju tri ortogonalna gradijentna polja. Pored gradijentnog polja za selektovanja preseka tokom akvizicije podataka, aktivira se i gradijentno polje koje nazivamo gradijent modulisanja frekvencije. Posledica aktiviranja ovog gradijenta je moduliranje frekvencije unutar eksitovanog preseka duž jedne kolone tako da će spinovi u ovoj zoni precesirati sa različitim frekvencijama unutar relativno uskog opsega. Intenzitet signala na pojedinim frekvencijama zavisice od broja spinova u datoj koloni. Gradijent modulisanja frekvencije aktivira se neposredno pre aktiviranja kalema za detekciju signala pa se naziva i gradijentom očitavanja signala (*readout* gradijent). Detektovani signal je zapravo skup signala sa različitim frekvencijama u vremenskom domenu. Primenom Furijeove transformacije moguće je odrediti amplitude signala na određenim frekvencijama. Primena gradijenta ima još jedan efekat. Naime nakon primene gradijenta spinovi sa većim frekvencijama precesiraće brže od onih sa nižim frekvencijama, na drugom kraju gradijentnog polja, što će usloviti različite faze precesije spinova na različitim pozicijama. Nakon isključivanja gradijenta, spinovi će nastaviti da precesiraju istim frekvencijama, ali će biti fazno pomereni. Ovaj fenomen poznat je kao fazna memorija (*phase memory*) i koristi se za lociranje signala u trećoj dimenziji. Treći gradijent aplikuje se ortogonalno na predhodna dva gradijenta, posle gradijenta za selekciju preseka, a pre gradijenta za modulisanje frekvencije. Ovaj gradijent nazivamo gradijent modulisanja faze jer ne utiče na promenu frekvencije detektovanog signala već služi za modulisanje faze korišćenjem efekta fazne memorije. U konačno detektovanom signalu, pozicija signala u ravni preseka biće određena njegovom fazom i frekvencijom. Da bi se formirala MRI slika dimenzija 256 x 256

piksela, impulsna sekvenca treba da bude ponovljena 256 puta pri čemu se menja samo gradijent modulisanja faze. Promena gradijenta realizuje se u koracima pri čemu se intenzitet gradijenta smanjuje dok ne stigne do nule, a potom se njegov intenzitet povećava u suprotnom smeru. Na kraju je formirano 256 linija (za svaku vrednost gradijenta modulisanja faze) sa 256 različitih frekvencija (tzv k-prostor). Furijeovom transformacijom moguće je ekstrahovati faze i frekvencije signala koje čine detektovani vremenski MRI signal.

### 1.5. Anatomija pankreasa

Pankreas se nalazi u prednjem pararenalom prostoru. Obično je koso orijentisan u abdomenu. Okružen je vezivnim tkivom, ali nema vezivnu kapsulu. Kod svih ljudi okružen je masnim tkivom koje jasno definiše njegove granice (15). Anatomski se razlikuju glava, telo i rep. U ležećem stavu, glava pankreasa je u projekciji L1-L3 pršljena, a rep dopire do visine Th11-Th12 pršljena. Kod hipersteničnih osoba, on je obično duži i niže postavljen nego kod asteničnih. Kod muškaraca pankreas je veći nego kod osoba ženskog pola. Pankreas je u tesnom anatomskom odnosu sa želucem, duodenumom, levim bubregom i slezinom (15). Glava je smeštena u duodenalom zavoju. Svojom glavom i ivicom je u kontaktu sa pilorusom i bulbusom duodenuma. Iza glave prolazi donja šuplja vena i krvni sudovi desnog bubrega. *Procesus uncinatus* kao varijabilna struktura leži medijalno od donjeg dela glave pankreasa (16) (Slika br. 8).



Slika br. 8 - Anatomski odnosi pankreasa. Preuzeto iz Netter atlasa

Ispred tela pankreasa nalazi se *bursa omentalis* i želudac, a pozadi tela i repa leži *vena lienalis* i iznad nje istoimena arterija.

Pankreas svojim repom dostiže do hilusa slezine. Rep pankreasa je u svom kratkom delu intraperitonealan. Mezokolon transversum koji gradi donju ivicu burse omentalis, daje značajnu vezu pankreasa sa transverzalnim kolonom. Koren mezenterijuma tankih creva svojom ivicom u visini pankreasa anatomski se nastavlja sa korenom mezokolona transversuma. Mezenterijum se tada spušta koso na niže do desnog donjeg kvadranta (17). Udužnom osovinom repa i tela prolazi glavni pankreatični vod- *Wirsungov* kanal. U nivou vrata pankreasa on skreće i spaja se sa *ductusom choledochusom* u Vaterovu ampulu. Sporedni ili *Santorijinijev* kanal predstavlja izvodni kanal gornjeg dela glave pankreasa.

Pankreas je dobro prokrvljen organ. Iako nema svoji sopstvenu arteriju krv dobija od arterijskih grana susednih organa. Najvažnija od svi su *a. gastroduodenalis*, *a. lienalis* i *a. mesenterica superior*. *A. gastroduodenalis* je grana zajedničke hepatične arterije, daje dve pankreasne grane: *a. pancreaticoduodenalis superioir posterioir i superior anteroir*. *A. pancreaticoduodenalis superioir anteroir* silazeći prednjom stranom glave pankreasa, grana se u više malih grana. Ove grane anastamoziraju se sa granama *a. pancreaticoduodenalis inferioir anteroir*, zajedno gradeći prednju arterijsku arkadu pankreasa. Grane *a. pancreaticoduodenalis superioir posterioir* sa granama istoimene donje arterije, grade zadnju arterijsku arkadu pankreasa. *A. mesenterica superior* daje *a. pancreaticoduodenalis inferioir anteroir i inferioir posterioir*. Od lijenalne arterije odvajaju se mnogobrojni *rami pancreatici*, duž njenog puta gornjom ivicom tela i repa pankreasa. Pored ovih manjih grana postoje i *a. pancreatica dorsalis*, *a. pancreatica magna* i *a. pancreatica caudalis*.

Vene su pratilje pomenutih arterija i sve su indirektno pritoke vene porte.

Nervi pankreasa dolaze iz *plexus-a coeliacusa*, prateći arterije, donoseći im simpatička i parasimpatička vlakna (18).

## 1.6. Definicija akutnog pankreatitisa

Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji iz 2012 godine, dijagnoza akutnog pankreatitisa se postavlja na osnovu tri karakteristična parametra: difuzan abdominalni bol, porast serumskih lipaza (amilaza) tri puta više u odnosu na gornju referentnu granicu i karakteristična morfologija pankreasa u sklopu akutnog pankreatitisa na ultrazvučnim pregledu abdomena (5). Pregled kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom treba primenjivati nakon 72 h od nastanka simptoma, kod pacijenata gde se ultrazvučnim pregledom nisu našle karakteristične morfološke promene vezane za akutni pankreatitis i kod onih kod kojih je akutni pankreatitis dokazan, a sumnja se da pacijent razvija neku od komplikacija osnovne bolesti (19, 20).

Patološki nalaz varira od mikroskopskog intersticijalnog edema i masne nekroze pankreasnog parenhima do makroskopski vidljivih područja pankreasne, peripankreasne nekroze i hemoragije. Težina bolesti i razvoj komplikacija zavisi od razvoja regionalne nekroze, raširenosti nekrotičnog procesa i bakterijske kontaminacije ovih nekrotičnih područja (21). Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji akutni pankreatitis se deli na: intersticijalni (edematozni) i nekrotizirajući pankreatitis (19). Intersticijalni edematozni pankreatitis se prikazuje sa uvećanjem parenhima žlezde uglavnom lokalizovano, koji je odraz inflamatornog edema (22). Simptomi u slučaju intersticijalnog pankreatitisa prolaze nakon sedam dana, uz adekvatnu i pravovremenu terapiju. Nekrotizirajući pankreatitis se karakteriše nekrozom parenhima pankreasa i peripankreatičnog masnog tkiva. Pankreasna i peripankreasna nekroza mogu da budu sterilne i inficirane (23). Infekcija nekroze se retko javlja u toku prve nedelje od nastanka simptoma, mora se pravovremeno dijagnostikovati, jer je smrtnost izuzetno visoka (24).

Postoje dve forme akutnog pankreatitisa: 1) Blagi oblik akutnog pankreatitisa koji traje nedelju dana, postoji minimalna disfunkcija organa i dobro reagovanje na konzervativnu terapiju. i 2) teški oblik akutnog pankreatitisa koji se javlja nakon sedam dana, u osnovi je *SIRS (systemic inflammatory response syndrome)* i disfunkcija organa kao i lokalne komplikacije. Mogu se javiti ekhimoze na boku (Grey-Turnerov znak) ili paraumbilikalno (Cullenov znak). (24). Mogu se javiti šok, respiratorna insuficijencija, renalno oštećenje i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. Plućne i bubrežne promene su najčešće sistemske komplikacije kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom. U svetskoj literaturi se navodi se da je smrtnost od plućne insuficijencije u toku akutnog pankreatitisa između 30-40% (25), dok od bubrežnih 15,05% (26). Lokalne komplikacije predstavljaju: peripankreatične tečne kolekcije, pankreatična i peripankreatična

nekroza, pseudociste, zidom ograničena nekroza. Izolovane ekstrapankreatične kolekcije takođe spadaju u formu nekrotizirajućeg pankreatitisa U prvoj nedelji akutnog pankreatitisa neophodna je pravovremena terapija, kako ne bi došlo do nastanka disfunkcije organa i nastanka nekroze (24).

Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji, postoji i treći tip akutnog pankreatitisa- umereno težak oblik kog karakterišu lokalne komplikacije uz odsustvo disfunkcije organa (5).

## 1.7. Etiološki faktori

Najčešći uzrok akutnog pankreatitisa su: oboljenja bilijarnog trakta sa zastupljenošću oko 40-70% i prekomerna upotreba alkohola 25-30% (27, 28, 29). Patofiziologija nastanka akutnog pankreatitisa uzrokovanim prevelikom upotrebom alkohola je multifaktorijalna. Prvenstveno dolazi do disfunkcije Odijeve sfinktera tj spazma, precipitacije proteina koji posledično dovode do obstrukcije pankreasnih duktula, aktivacije pankreasne proteaze i posledična hiperstimulacija pankreasne sekrecije. U svetskoj literaturi se navodi da 5-10% alkoholičara razvije akutni pankreatitis (28). Ostali uzroci koji dovode do obstrukcije bilijarnih puteva su morfološke malformacije : *pancreas divisum*, stenoza Odijeve sfinktera, potom tumorski procesi kao što je periampularni i pankreatični tumori, ređe parazitarne infekcije. U ostale manje zastupljene uzročnike ubrajaju se: stanje nakon retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) u 2% slučajeva, infekcije, razni lekovi, metabolički poremećaji kao što je hiperkalcemija i hiperparatiroidizam, diabetes melitus (30, 31, 32). Primarna i sekundarna hipertrigliceridemija u oko 1-5% slučajeva takođe može biti uzrok za nastajanje akutnog pankreatitisa (33). Poslednjih godina se sve više pažnje daje idiopatskom akutnom pankreatitisu, koji se prema svetskoj literaturi najčešće javlja kod muškaraca mlađih od 40 godina i kod njih je opravdana primena nuklearne magnetne rezonance u prvih 72 h od nastanka simptoma (34). Ovaj tip pankreatitisa se češće javlja usled anatomske varijacije kao što je *pancreas divisum*, i kod disfunkcije Odijeve sfinktera (34), a karakteriše ga nakupina limfocitnog infiltrata najčešće lokalizovana u regiji glave pankreasa.

## 1.8. Patofiziologija akutnog pankreatitisa

Još uvek je opšti stav da je mehanizam, koji je odgovoran za transformaciju inicijalnog pankreasnog oštećenja u akutni nekrotični oblik, indukcija autodigestije organa sopstvenim digestivnim enzimima. I za vreme fiziološke stimulacije izvesna količina pankreasnih enzima prelazi u periacinusni prostor. Ovaj sigurnosni ventil drenaže pankreasa omogućuje da se otkriva kao normalna količina u serumu i u urinu. U fiziološkim uslovima pankreas nije izložen delovanju sopstvenih enzima, usled mnogobrojnih zaštitinih mehanizama kao što je usmeravanje sekrecije u pravcu lumena kanala, inaktivatori enzima, mukusna barijera i drugi. Na pitanje kako dolazi do aktivacije enzima, sigurno se može odgovoriti da faktori kao što su opstrukcija i hipersekrecija, refluks žuči, refluks duodenalnog soka i alkoholizam, mogu dovesti do aktivacije enzima i pada odrambene barijere (35). U opstruktivno bilijarnom akutnom pankreatitisu, dolazi do porasta pritiska na nivou glavnog pankreatičnog voda, toksičnog efekta bilijarnih soli na pankreatične kanaliće, potom dolazi do popuštanja barijere i ekstravazacije tečnosti u ekstracelularni prostor. U slučaju akutnog pankreatitisa indukovano od strane prekomerne upotrebe alkohola, dolazi do disbalansa između proteolitičkih enzima i proteaze inhibitora, autodigestije i celularnog oštećenja. Jednom pokrenut mehanizam nastanka akutnog pankreatitisa, rezultuje intersticijalnim edemom i inflamatornom infiltracijom. Akumulacijom polimorfonuklearnih granulocita, oslobađaju se leukocitni enzimi, koji potom dovode do razvoja lokalnih komplikacija (36).

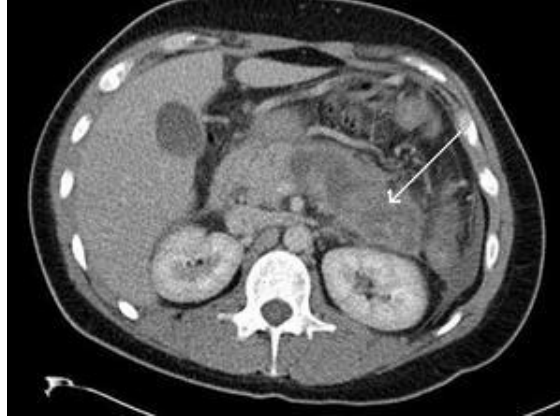
Kao rezultat destrukcije acinusnih ćelija i zahvatanja kapilarnih krvnih sudova i endotelnih ćelija, dolazi do kako lokalnih (nekrotičnih) promena, tako i do multiplih sistemskih organskih promena. Sistemska inflamatorna reakcija (*SIRS*) uključuje oslobađanje mnogih inflamatornih markera uključujući C reaktivni protein, tripsinogen aktivirani peptid (*TAP*), faktor aktivacije trombocita (*PAF*), tumor nekroza faktori (*TNF*), interleukin 6 i 8 (*IL-6*, *IL-8*). Ovi medijatori igraju glavnu ulogu u aktivaciji endotelnih ćelija i neutrofila. Jednom aktivisani, neutrofili adheriraju na endotel uzrokujući oslobađanje superoksida, degranulaciju i konsektivno oštećenje tkiva. Ako dovoljna količina medijatora uđe u sistemsku cirkulaciju, onda se ovakve promene javljaju na udaljenim organima. Faktor aktivacije trombocita je ključni

medijator ovog procesa. Uvođenjem intenzivne nege mortalitet od ranih sistemskih komplikacija je znatno redukovano. Preživljavanjem faze *SIRS*-a i prelaskom u drugi fazu mogu se javiti lokalne komplikacije, kao što je infekcija pankreasna nekroze, koja se može prevenirati antibioticima i tretirati hirurški (37).

## **1.9. Pankreasna nekroza**

Pankreasna nekroza nastaje usled tromboze pankreasne mikrocirkulacije, može biti fokalna ili difuzna i uglavnom je udružena sa peripankreatičnom nekrozom masnog tkiva. Uglavnom nastaje 48-72 sati od nastanka simptoma (38, 39). Revidirana Atlanta klasifikacija definiše tri tipa nekroze koje se javljaju u sklopu nekrotizirajućeg akutnog pankreatitisa: parenhimska pankreatična nekroza, peripankreatična nekroza masnog tkiva i obe u isto vreme—što je najčešće i slučaj u kliničkoj praksi (40). Izolovana parenhimska pankreasna nekroza je zastupljena u manje od 5% pacijenata sa akutnim pankreatitisom, i uglavnom je lokalizovna u predelu tela i repa. Zahvaćenost nekroze parenhima pankreasa je podeljena u tri grupe: do 30%, od 30-50% i preko 50% zahvaćenosti parenhima pankreasa (41).

Oko 20% od svih pacijenata kod kojih je dijagnostikovano akutni pankreatitis, nekroza zahvata samo peripankreatično masno tkivo (42). Na pregledu kompjuterizovanom tomografijom vidi se heterogenog denziteta polje nekroze, koje ne menja denzitet nakon aplikacije intravenskog kontrasta. Pošto kompjuterizovana tomografija ne dijagnostikuje sa sigurnošću peripankreatičnu masnu nekrozu, predloženo je da sve peripankreatične heterogene kolekcije se proglašavaju za masnu nekrozu. Pacijenti sa peripankreatičnom masnom nekrozom imaju veću stopu preživljavanja od pacijenata sa pankreatičnom nekrozom parenhima (Slika br. 9) (42, 43). Pankreasna parenhimska nekroza udružena sa peripankreatičnim masnim tkivom je najčešće zastupljena i prema podacima iz svetske literature u oko 75% slučajeva (42).



Slika br. 9 - Prikaz pankreasne nekroze pregledom kompjuterizovanom tomografijom

Glava i rep pankreasa su zaštićeni od pankreasne nekroze, dok telo je najčešće zahvaćeno a sa njim zajedno i glavni pankreatični vod, ukoliko je nekroza tela jednaka ili veća od 2 cm (44). Infekcija pankreasne nekroze i peripankreatičnog masnog tkiva rezultat je superinfekcije uglavnom gram negativnim enteralnim bakterijama. Incidenca infekcije pankreasne nekroze prema podacima iz svetske literature je oko 60% u prve tri nedelje (42, 44).

### **1.10. Podela tečnih kolekcija udruženih sa akutnim pankreatitisom**

Tečne kolekcije su drugačije podeljene u revidiranoj Atlanta klasifikaciji u odnosu na Atlanta klasifikaciju iz 1992. godine. Dele se na:

1. Akutna peripankreatična tečna kolekcija
2. Pankreatična zidom ograničena kolekcija
3. Postnekrotična pankreatična/peripankreatična tečna kolekcija
4. Zidom ograničena pankreasna nekroza

#### **1.10.1. Akutna peripankreatična tečna kolekcija**

Lokalizovana je u neposrednoj blizini pankreasa i sadrži pankreasne enzime. Razvija se u prvih 48 sati u 30-50% pacijenata od nastanka simptoma (45, 46). Rezultat je pankreatične i peripankreatične inflamacije ili rupture jedne od grana pankreatičnih krvnih sudova. Može biti lokalizovana u malom *omentumu*, perirenalnom prostoru, oko transverzalnog mezokolona, *gastrohepatičnog*, *gastrokoličnog* i *gastrospleničnog* ligamenta. Većina akutnih peripankreatičnih tečnih kolekcija ne bude zahvaćena infekcijom i spontano se resorbuje nakon 2-

4 nedelje u oko 50% pacijenata (46). Ukoliko se ne resorbuje tokom nedelje, dolazi do stvaranja pankreasne pseudociste (Slika br. 10) (47). U početku razlikovanje peripankreatične tečne kolekcije i peripankreatične masne nekroze može biti otežano, jer obe nakon aplikacije intravenskog kontrasta ne dovode do porasta denziteta. Nakon jedne nedelje od dijagnoze akutnog pankreatitisa, može se kompjuterizovanom tomografijom jasno definisati da li se radi o peripankreatičnoj tečnoj kolekciji ili masnoj nekrozi (46, 47).



Slika br. 10 - Akutna peripankreatična tečna kolekcija pregledom kompjuterizovanom tomografijom

### 1.10.2.Pankreasna pseudocista

Pankreasna pseudocista predstavlja inokulisanu tečnu kolekciju, čiji zid čini granulaciono tkivo a ne epitelne ćelije, a sadržaj su pankreasni enzimi. Javlja se nakon četiri nedelje kod pacjenata koji imaju akutni intersticijalni edematozni pankreatitis, i javlja se u 10-20% slučajeva (41) (Slika br. 11). Uglavnom su lokalizovane u regiji malog *omentuma*, ali mogu biti i na udaljenim lokacijama kao što je mala karlica i medijastinum (48, 49, 50). Na snimcima kompjuterizovane tomografije (CT), pseudocista se vidi kao inokulisana hipodenzna kolekcija, denziteta tečnosti, oivičena tankim zidom (50). U 25-28% slučajeva pankreasna pseudocista može da komunicira sa glavnim panreatičnim vodom (51). Razlikovanje pankreasne pseudociste i cističnih tumora može biti otežano. *Bruge* je sproveo istraživanje u kom od svih cističnih tumora pankreasa , njih 30% inicijalno je bilo proglašeno za pseudocistu (51, 52). Ono što može olakšati diferencijalnu dijagnozu dobro uzeta anamneza, odnosno da li je pacijent imao akutni pankreatitis, a potom se na tomografskim snimcima gleda da li postoji nodularno, septalno pojačanje denziteta zida ciste nakon aplikacije intravenskog kontrasta (52).



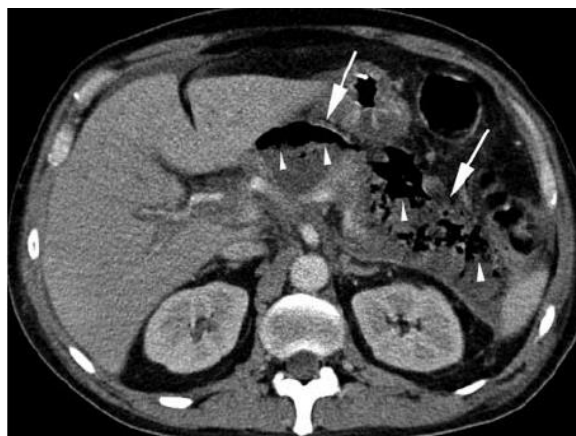
Slika br. 11 - Pankreasna pseudocista prikazana CT pregledom

Oko 50% pseudocista spontano se resorbuju nakon određenog vremena. Ostalih 50% pseudocista mogu da se inflamiraju, krvare, rupturiraju ili da dovedu do bilijarne obstrukcije (53). Pseudociste treba tretirati perkutanom ili endoskopskom hirurškom drenažom ukoliko su veće od 5 cm i ako se ne resorbuju nakon 6 nedelja (54).

Prema reviziji Atlantske klasifikacije treba opisivati da li je pseudocista inficirana ili ne. Inficirana pseudocista povećava rubno denzitet nakon aplikacije intraveskog kontrasta i predstavlja apsces (51 52, 53). U oko 20% slučajeva može se videti inkuzije gasa i tečno i tečni nivo (53).

### **1.10.3. Postnekrotična pankreatična/peripankreatična tečna kolekcija (akutna nekrotična kolekcija)**

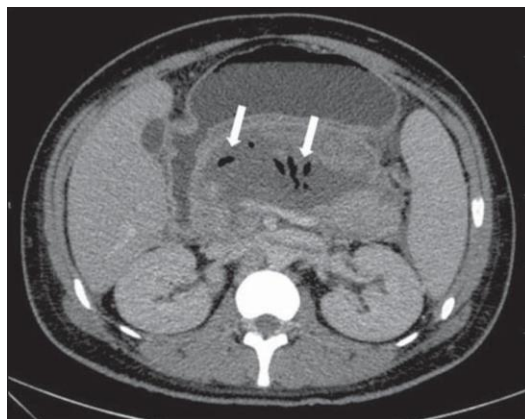
Postnekrotična pankreatična/peripankreatična tečna kolekcija nastaje usled parenhimske ili peripankreatične masne nekroze, koja traje duži vremenski period (54) (Slika br. 12). Kolekcija sadrži pankreasne enzime, nekrotično tkivo i debris. Ona može biti solidne konzistencije ili tečne u zavisnosti od razvoja nekroze. U toku prve nedelje akutnog pankreatitisa, sve što zameni normalan parenhim pankreasa može se smatrati akutnom nekrotičnom kolekcijom a ne pankreasnom pseudocistom. Kolekcija često komunicira sa glavnim pankreatičnim duktsuom. Kolekcija može biti sterilna i inficirana (55).



Slika br. 12 - Postnekrotična pankreatična/peripancreatična kolekcija prikazana CT pregledom

#### **1.10.4. Zidom ograničena pankreasna nekroza**

Slično kao što pseudocista pankreasa u toku akutnog pankreatitisa nastaje od peripancreatične tečne kolekcije, tako i zidom ograničena nekroza nastaje od pankreatične/peripancreatične nekrotične kolekcije. Zid čini granulaciono tkivo, a ne epitelne ćelije. Uočava se nakon četiri nedelje od početna akutnog pankreatitisa i kasnije. Raniji nazivi za zidom ograničena pankreasna nekroza su: organizovana pankreasna nekroza, pseudocista pankreasa udružena sa nekrozom, centralna kavitarna nekroza i nekroma (Slika br. 13) (56).



Slika br. 13 - Zidom ograničena pankreasna nekroza CT pregledom

Svaka tečna kolekcija koja je zamenila deo pankreasnog parenhima u toku akutnog nekrotizirajućeg pankreatitisa, nakon četiri nedelje, treba da se definiše da je to zidom ograničena pankreasna nekroza. Ona je tečna, nehomogena kolekcija, koja može da sadrži nekrotični debris, i može da doseže do peripancreatičnog prostora. Sadržaj kolekcije se najbolje prikazuje pregledom magnetnom rezonancom na T2W sekvenci (57, 58).

Prilikom pregleda kompjuterizovanom tomografijom, diferencijacija da li se radi o pseudocisti ili zidom ograničenoj nekrotičnoj kolekciji nekad može biti teška, a tretman je različit. Terapija zidom ograničene nekrotične kolekcije je kontroverzna. Predlaže se operativno rešenje ukoliko je ona inficirana ili daje simptome. Tada se radi laparoskopska, perkutana, endoskopska, transgastrična ili transduodenalna nekrektomija (56).

#### **1.10.5. Vaskularne komplikacije**

Prema podacima iz svetske literature, vaskularne komplikacije u toku akutnog pankreatitisa javljaju se u oko 25% slučajeva (57). Najčešća komplikacija je tromboza portnog venskog sistema, krvarenje udruženo sa erozijom arterija u gornjem intestinalnom traktu i nastanak pseudoaneurizmi. (59, 60, 61). Ređe se javlja tromboza gornje mezenterične vene. Spontano krvarenje u toku akutnog pankreatitisa se retko javlja, al je jedna od najtežih komplikacija (60). Najčešće su zahvaćene grane *splenične* arterije, *gastroduodenalne* i *pankreatikoduodenalne*. Pseudoaneurizme su takođe jedna od vaskularnih komplikacija tokom akutnog pankreatitisa. One mogu rupturirati retroperitonealno, intraperitonealno i retko u pankreatični duktus (61).

### **1.11. Radiološke mogućnosti prikaza pankreasa i promena u akutnom pankreatitisu**

Do uvođenja *Imaging* tehnika, direktan prikaz parenhima pankreasa nije bio moguć. Direktnu vizualizaciju omogućava ultrasonografija, kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca (62).

#### **1.11.1. Nativni snimak abdomena**

Znaci akutnog pankreatitisa na nativnom snimku abdomena mogu poticati od prisustva gasa u samom pankreasnom tkivu ili kao posledica delovanja pankreasnog soka na okolna tkiva. Iako se ne vidi često, prisustvo gasa u predelu parenhima pankreasa na nativnom snimku abdomena govori u prilog apscesa pankreasa. Prema podacima iz svetske literature, ovaj znak ne

mora biti patognomičan za prisustvo apscesa pankreasa, nego se može javiti i usled ruptуре pseudociste u gastrointestinalni trakt (63).

Kod akutnog pankreatitisa mogu se videti različiti stepeni paralitičkog ileusa. Takozvana „stražarska petlja“ (*sentinel loop*) predstavlja izolovanu vijugu creva distendiranu vazduhom. Distendirana duodenalna vijuga može ukazivati na razvoj akutnog pankreatitisa u predelu glave.

Znak „odsečen kolon“ (*cut-off*) je često udružen sa akutnim pankreatitisom. Najčešće se viđa na lijenalnoj fleksuri ili duž poprečnog kolona. Na snimku se vidi gasom distendiran ascendentni kolon i hepatična fleksura, a njegova distenzija se naglo prekida u transverzalnom kolonu. On nastaje zbog eksudata koji se širi iz pankreasa u okolinu lijenalne fleksure. Nalaz konkremenata u žučnoj kesi je svakako važan znak. Još jedan sekundarni znak koji se može videti je efuzija peritoneuma. Naravno, i ovaj znak je veoma nespecifičan. Nespecifičan znak je i gubljenje oštre ivice levog psoasa, kao i nejasna granica levog bubrega (63).

### **1.11.2. Radiografski snimak grudnog koša**

Na snimku grudnog koša mogu se videti samo nespecifični, sekundarni znaci. U početku se obično javlja eleviranost hemidijafragme. Može se videti izliv u kostofreničnim uglovima sa leve/desne strane. Kod akutnog pankreatitisa, mogu se videti i pločaste atelektaze sa obe strane plućnog parenhima (63).

### **1.11.3. Kontrastna ispitivanja gastrointestinalnog trakta**

Prisustvo bolesti pankreasa se reflektuje zavisno od anatomskih i fizioloških promena, najčešće na duodenum. Ipak zahvaćenost želuca, proksimalnog jejunuma i kolona, takođe nije retka. Promene motiliteta na descendentnom duodenumu su česte. Iako se u početku bolesti javlja povećan motilitet, u vreme radiološkog ispitivanja se obično javlja smanjen motilitet. Descendentni duodenum je proširen i u njemu zaostaje barijum. Generalizovan edem pankreasa se može uočiti na želucu kao iratibilnost želuca i mukozno istanjenje na velikoj krivini.

Ispitivanje tankih creva su veoma limitirana u postvaljanju dijagnoze bolesti pankreasa. Najčešće se sreću funkcionalne promene, manifestovane sa raznolikošću abnormalnosti. Mogu se javiti grube ivice zidova, flokulacija, kontrahovane i dilatirane vijuge, čak atonične. Na debelom

crevu se u predelu lijenalne fleksure uočava sužavanje sa iregularnim granicama. Ako inflamatorni proces erodira zid kolona, mogu se uočiti ekstraperitonealne sinusne kolekcije, ili fistule sa tankim crevima. Kod sumnje na postojanje apscesa pankreasa (zbog mogućnosti ekstravazacije kontrastnog sredstva), preporučuje se korišćenje hidrosolubilnih kontrastnih sredstava umesto barijuma (63).

#### **1.11.4. Ispitivanje bilijarnog trakta**

Poznato je da su udružene bolesti pankreasa i bilijarnog trakta veoma česte. Za ispitivanje se može koristiti intravenska holangiografija. Suženje odnosno kompresija na distalne delove žučnih puteva mogu ukazivati na promene na pankreasu. Intravenska holangiografija može pomoći u diferenciranju akutnog pankreatitisa od akutnog holecistitisa. Po nekim autorima kod akutnog pankreatitisa se mnogo češće ispunjava žučna kesa i žučni vodovi u odnosu na punjenje žučne kese kod akutnog holecistitisa (64).

#### **1.11.5. Endoskopska retrogradna holangiografija (ERCP)**

Iako ERCP može prikazati razaranje duktalnog sistema, po većini autora je u akutnom pankreatitisu kontraindikovana. ERCP je jedan od etioloških faktora nastanka ove bolesti.

#### **1.11.6. Ultrazvučni pregled pankreasa**

Pri ultrazvučnom pregledu pankreas se vidi ispred ispred lijenalne vene koja je intimno vezana za njega i najbolje se vidi na transverzalnom preseku. Debljina prevenoznog tkiva pankreasa vezana je za položaj lijenalne vene pošto je ona retropankreatičnog toka. Od toga zavisi debljina pankreasa koja se meri. Na transverzalnom preseku *arterija mezenterika superior* leži iza *lijenalne vene* a ispred *abdominalne aorte*. Na longitudinalnom preseku vidi se po dužini iza vrata pankreasa. Leva arterija i vena renalis vide se iza repa pankreasa u oko 60% osoba. Vena *mesenterika superior* i vena *lienalis* formiraju početak portne vene koja se nalazi iza vrata pankreasa. Ovi krvni sudovi su važne tačke u definisanju položaja pankreasa (65, 66).

Prednja površina pankreasa definisana je levi režnjem jetre koji služi kao akustički prozor za pregled ovog organa. Između želuca i pankreasa nalazi se virtuelna šupljina burse omentalis koja se u normalnim uslovima ne vidi.

Ultrazvučna struktura pankreasa je uvek homogena. Ponekad se unutar žlezde može videti kanalikularna struktura *Wirsungovog* kanala i eventualno intrapankreatični deo zajedničkog žučnog voda- *ductusa choledochusa*. U normalnim uslovima pankreas nije nikad hipoehogen u odnosu na jetru (66).

Ivice pankreasa su glatke i normalan pankreas ne može imati izmenjen konture. Širina normalnog *Wirsung*-ovog kanala ne prelazi 2,5 mm. *Wirsung*-ov kanal kod starijih se širi i ne mora da znači patološki proces.

Oblik pankreasa na ultrazvučnom pregledu je sasvim individualan i u mnogome zavisi od položaja. Obično se opisuju četiri tipa: kao kobasica, bisage, punoglavac i obrnuti punoglavac. Ne postoje standardizovane mere pankreasa, ali većina autora smatra da je u predelu glave u repa oko 20,53 mm, a tela 11,7 mm (67).

Ultrazvuk predstavlja prvu dijagnostičku metodu kojom može da se evaluiira parenhim pankreasa, kao i potencijalni uzrok akutnog pankreatitisa kao što su konkrementi u žučnoj kesi. U akutnom pankreatitisu dolazi do promene u obliku, veličini, i ehostrukturi ovog organa. Pankreas je uvećan zbog edema i javlja se u tri oblika: 1) gigantski otok čitavog organa- uvećava se 3-4 puta i dobija ovoidan ili sferoidan oblik. 2) ravnomeran otok- poprima oblik kobasice i 3) parcijalni otok- dolazi do parcijalnog uvećanja glave, tela ili repa.

Mogu se javiti tri tipa ehostrukture parenhima pankreasa: 1) pseudocističan izgled, kad je pankreas jako hipoehogen (zbog edema), 2) semisolidan izgled, gde je pankreas hipoehogen sa razbacanim sitnim tkivnim ehoima, 3) heterogen izgled u kome su kombinovani tečni, semisolidni i solidni delovi koji treba da izazovu sumnju na nekrozu, pogotovo ako se izgled pankreasa svakodnevno menja. Ultrazvučnim pregledom se ne može sa sigurnošću govoriti da li se radi o edematozom intersticijalnom pankreatitisu ili nekrotizirajućem (65, 66).

U prvih 48 sati ne može se uvek vizualizirati parenhim pankreasa, jer pacijenti sa akutnim pankreatitisom često imaju paralitički ileus koji može da limitira pregled. Prednost ultrazvučnog pregleda abdomena u prvih 48 sati je vizualizacija konkremenata u žučnoj kesi i dijagnostikovanje postojanja/nepostojanja proširenosti žučnih vodova. U 30% slučajeva ukoliko pacijent ima blagu formu akutnog pankreatitisa, pankreas se može prikazati kao morfološki normalan, bez znakova uvećanja (67).

Tečne kolekcije se većinom prikazuju kao hipoehogene oblasti sa dobro definisanim zidovima (pseudociste) ili kao fokalne ehogene mase i perivaskularna hipoehogena polja koja

okružuju splenoportalni venski sistem. Važno je pregledati i *bursu omentalis*, pararenalne prostore i deo oko transverzanog kolona. Sonografske tačke u orijentaciji burse omentalis čine telo pankreasa i antrum želuca. Tečne kolekcije u prednjem pararenalnom prostoru se mogu prikazati odmah pored ehogene masti u perirenalnom prostoru. Mezokolon transverzum se najteže prikazuje od svih peripankreatičnih prostora. Ključna tačka u prikazivanju ovog prostora je procesus uncinatus. Na transverzalnem preseku transverzalni kolon se prikazuje ispred procesusu uncinatusa. Krvarenje se vidi kao hipoehogene mase heterogenog izgleda i to najčešće u predelu pankreasa, burse omentalis. Na ultrasonografskom pregledu struktura ciste je anehogena sa zidom različite debljine (68). *Neoptolemos* i saradnici su sprovedli istraživanje u kojoj je senzitivnost dijagnostikovanja akutnog pankreatitisa ultrazvučnim pregledom bilo 67%, specifičnost 100% (69).

#### **1.11.7. Kompjuterizovana tomografija**

Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji zlatni standard u dijagnostici akutnog pankreatitisa je pregled kompjuerizovanom tomografijom (5).

Protokol kompjuerizovane tomografije abdomena u dijagnostici akutnog pankreatitisa je sledeći: pacijent se pregleda nekontrastnim serijama, gde mogu da se vizualizuju kalcifikovani konkrementi u žučnoj kesi kao i u *duktusu choledochusu*, i u postkontrastnim serijama gde se evaluira parenhim pankreasa. Kompjuerizovana tomografija omogućava prikaz uvećanja žlezde, postojanje pankreasne nekroze, formiranih pseudocista i tromboze krvnih sudova (70). *Claviam* i saradnici su u studiji dobili rezultate visoke specifičnosti u dijagnostici akutnog pankreatitisa kompjuerizovanom tomografijom (70). *Balthazar* i saradnici su ukazali da kod 80% pacijenata pankreasna nekroza se može dijagnostikovati ovom metodom ukoliko zahvata veći deo parenhima, dok u 30% ukoliko je fokalna se može prevideti (71). Ograničenja u dijagnostici akutnog pankreatitisa kompjuerizovanom tomografijom su: nemogućnost aplikovanja intravenskog kontrasta kod pacijenata alergičnih na jod, ukoliko treba više puta da se radi u toku hospitalizacije, pacijent se izlaže većoj dozi zračenja. Kod intersticijalnog edematoznog pankreatitisa pankreas kod 25% pacijenata na pregledu kompjuerizovanom tomografijom abdomena može biti bez uvećanja (71).

Upotrebom kontrastnih sredstava *per os* i intravenski, povećava se mogućnost preciznije procene i evaluacije parenhima pankreasa. Okolno masno tkivo jasno definiše ivice pankreasa. Da bi se prikazao ceo organ u toku maksimalnog intenziviranja nakon davanja kontrastnog

sredstva koriste se sekvence sa brzim vremenom skeniranja, t.j spiralna kompjuterizovana tomografija (CT). U ranoj fazi (prvih 48 sati) akutnog pankreatitisa, pregled CT je opravdan samo u slučaju da je nejasna klinička slika pacijenta, ukoliko se sumnja na komplikacije kao što je ishemija creva, ili perforacija pa je neophodna hitna laparatomija. U kasnoj fazi akutnog pankreatitisa nakon nedelju dana od početka bolesti, pregled CT se radi ukoliko se sumnja da došlo do razvoja lokalnih komplikacija, kod hipovolemiskog šoka, i disfunkcije organa. (70, 71, 72). Baltazar sa saradnicima je 1994. godine uveo u radiološku praksu ocenjivanje težine akutnog pankreatitisa bodovnim sistemom pri pregledu kompjuterizovanim tomografijom odnosno *CT severity index* (37). On podrazumeva :

1. ocenjivanje izgleda parenhima pankreasa (morfološki normalan 0 bodova/fokalno ili difuzno uvećanje 1 bod)
2. Unutrašnje pankreatične abnormalnosti sa inflamatornim promenama u peripankreatičnom tkivu (jedna loše definisana tečna kolekcija 3 boda/ dve ili više nejasno definisanih tečnih kolekcija i/ili prisustvo gasa unutar i/ili u neposrednoj blizini pankreasa 4 boda)
3. Ocenjivanje pankreasne nekroze (bez nekroze 0 boda, do 30% 2 boda; od 30-50% 4 boda; više od 50% 6 bodova)

### **1.11.8. Dijagnostika akutnog pankreatitisa magnetnom rezonancom**

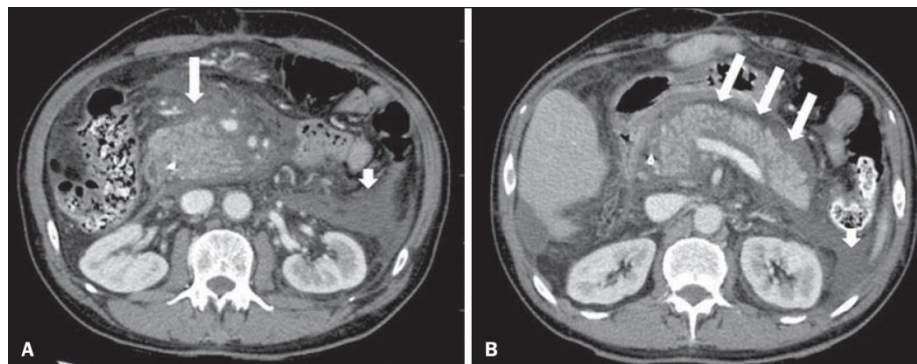
Magnetna rezonanca predstavlja neinvazivnu dijagnostičku proceduru. To je metoda prvog izbora kod pacijenata koji su alergični na jodni kontrast, trudnica i pacijenata sa akutnom bubrežnom insuficijencijom. Sekvence koje se koriste su: standardna *T1W* i *T2W* pre i postkontrastna (72, 73).

Magnetna rezonanca je senzitivnija za prikazivanje pankreasne nekroze koja se javlja u 10% slučajeva kod pacijenata sa dijagnostikovanim akutnim pankreatitsom (73, 61). U prvih 72 sata od nastanka simptoma, ne može se klinički precizno definisati da li će pacijent preći iz stadijuma intersticijalnog edematoznog pankreatitisa u nekrotični ili će od početka nastanka bolesti se manifestovati kao nekrotizirajući pankreatitis, te je pravovremena dijagnostika magnetnom rezonancom neophodna. Smrtnost od pankreasne nekroze je izrazito visoka i u literaturi se navodi da čak 30% pacijenata sa dijagnostikovanim nekrotizirajućim pankreatitisom

završi smrtnim ishodom. (57). Određene sekvence kao što su prikaz žučnih vodova magnetno rezonantnom dijagnostikom (MRCP) i magnetna angiografija (MRA) nam omogućavaju prikaz žučnih vodova i krvnih sudova. Kad se sve objedini MRCP i MRA nam omogućavaju prikaz parenhima pankreasa, stanje žučnih vodova i krvnih sudova istovremeno (72).

Morfološki normalan pankreas na pregledu magnetnom rezonancom abdomena ima viši intenzitet signala na *T1W* sekvenci u odnosu na druge intraabdominalne organe, zbog proteina u acinarnim ćelijama pankreasa kojeg ima više u ovom organu nego u ostalim. Sa starenjem u pankreasu ima više fibroznog tkiva, nego proteina, te je i sam intenzitet signala niži na ovoj sekvenci. Nakon aplikacije intravenskog kontrasta, maksimalan intenzitet signala se postiže u arterijskoj fazi, a na odloženim studijama postaje izointezan sa parenhimom jetre (74).

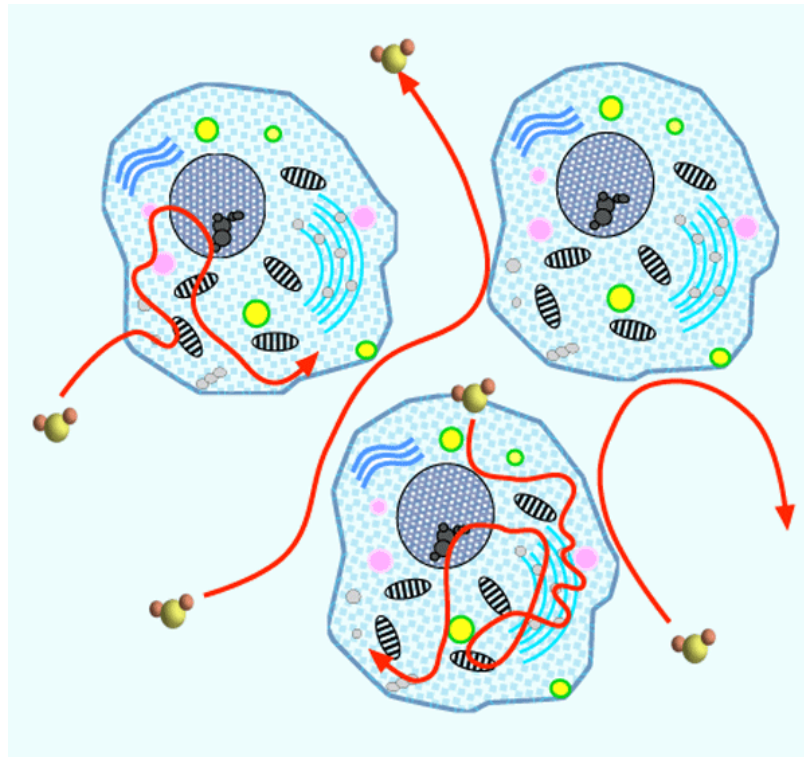
Akutni pankreatitis na pregledu magnetnom rezonancom abdomena se prikazuje kao uvećan parenhim pankreasa koji je neravnih kontura i heterogenog intenziteta signala (Slika br. 14). Fokalni pankreatitis se najbolje dijagnostikuje pregledom magnetnom rezonancom, jer često takvi nalazi na kompjuterizovanoj tomografiji mogu da se interpretiraju kao tumor pankreasa (75). MRCP je izvedena sekvenca iz T2W sekvence i senzitivnija je za prikaz žučnih vodova u odnosu na endoskopsku retrogradnu holangiopankreatografiju (74, 75).



Slika br. 14 - Prikaz akutnog pankreatitisa pregledom MRI

### 1.11.9. Difuziona sekvenca magnetne rezonance

1827. godine botaničar *Braun* primetio je, prilikom posmatranja polena cveća u kapljici vode pod mikroskopom, da se sitne čestice haotično kreću. Ta pojava se danas zove po spomenutom botaničaru: Braunovo kretanje i definiše se kao pojava haotičnog kretanja supstanci lakše specifične težine u nekom fluidu, posmatrane pod mikroskopom. Ova pojava igra veliku ulogu u definisanju difuzije koja predstavlja esencijalni fizički proces za normalno funkcionisanje živih sistema (Slika br. 15).



Slika br. 15 - Prikaz Braunovog haotičnog kretanja u intersticijumskom prostoru

Difuzija je spontani transport materije ili energije pod uticajem odgovarajućeg gradijenta iz zone više u zonu niže energije ili koncentracije. Kao i mnogi spontani procesi, difuzija je entropijski proces u kojem se energija ili materija koja difunduje uniformno raspoređuje u raspoloživom prostoru podižući time entropiju sistema. Svaki proces difuzije odvija se pod uticajem odgovarajućeg gradijenta. Recimo difuzija materije se odigrava pod uticajem gradijenta koncentracije a difuzija toplote pod uticajem gradijenta temperature. Difuzija je direktna posledica drugog principa termodinamike, koji kaže da entropija nekog neravnotežnog sistema može samo da raste, sve dok sistem ne dođe u ravnotežu. Obzirom da materija difunduje

iz oblasti veće koncentracije u oblast manje koncentracije, sistem prelazi iz uređenijeg u manje uređen sistem, tj. entropija raste (76).

U poslednjih dvadeset godina, magnetna rezonanca je našla veliku ulogu u onkologiji. Difuziona sekvenca (*DWI*) je izuzetno korisna u diferenciranju tumora od inflamacije nekog organa, i bazira se na kretanju molekula vode unutar samog tkiva (77). Od 1990 godine uspešno se koristi u neuroradiologiji, a svoju primenu je potom našla i u dijagnostici pljuvačnih i tiroidne žlezde, dojke, pluća, jetre, bubrega, uterusa, ovarijuma i pankreasa (77). Razvoj tehnologije, koji podrazumeva upotrebu višekanalnih kalemova, ehoplanarni imidžing i jače gradijente smanjio je trajanje sekvence na samo nekoliko minuta, te ona postaje deo standardnih protokola MRI pregled različitih regija (76, 77). Još jedna prednost *DWI* sekvence je što ona koristi postojeći tkivni kontrast, te ne zahteva upotrebu egzogenih kontrastnih sredstava.

Za razumevanje koncepta *DWI* sekvence, neophodno je razumeti principe slobodne nasuprot ograničene difuzije u celularnom mikrookruženju. Slobodne molekule vode su u stanju neprestanog nasumičnog kretanja, poznatog kao Braunovo kretanje, koje je povezano sa termalnom kinetičkom energijom. Nasuprot tome, kretanje molekula vode u celularnom mikrookruženju ograničeno je njihovom interakcijom sa ćelijskim kompartmanima, uključujući ćelijski zid i intraćelijske organele (77). Drugim rečima, restrikcija difuzije molekula vode direktno je proporcionalna stepenu celularnosti tkiva. Ovakva restrikcija difuzije primarno se uočava kod maligniteta, hipercelularnih metastaza i fibroze, gde postoji veći broj ćelija sa intaktnim ćelijskim zidom u poređenju sa zdravim tkivima. Nasuprot tome, u mikrookruženju sa manjim brojem ćelija i oštećenim ćelijskim membranama (npr. nekrotični centar velike lezije), molekuli vode mogu slobodno da difunduju, odnosno postoji manja restrikcija difuzije. U toku akutnog pankreatitisa usled dejstva pankreasnih enzima na ćeliju, dolazi do povećane propustljivosti acinusnih ćelija, difuzije molekula vode iz intracelularnog u ekstracelularni prostor. Difuziona sekvenca je indirektan pokazatelj kretanja molekula vode kroz ćelijsku membranu.

Najčešće korišćena metoda u difuziono otežanom imidžingu je inkorporiranje dva simetrična “*motion-probing*” gradijentna pulsa u *single-shot spin-echo (SE) T2* otežanoj sekvenci, po jedan na svakoj strani refokusirajućeg pulsa od 180° (Stejskal-Tanner sequence). Može se iskazati kvalitativno kada se analizira porast ili pad inteziteta signala što predstavlja difuzionu mapu. Difuziona sekvenca može se iskazati kvantitativno u vidu difuzionog

koeficijenta gde sam softver nuklerane magnetne rezonance izračunava i izražava se u  $\text{mm/s}^2$  (78). Glavna prednost difuzione sekvence u odnosu na pregled kompjuterizovanom tomografijom je što ne zahteva intravensku upotrebu kontrasta, te se može koristiti kod pacijenata koji imaju poremećaj bubrežne funkcije, trudnica i kod pacijenata koji su alergični na intravenski jodni kontrast (79). Ovo se na molekularnom nivou može objasniti činjenicom da difuzioni gradijenti dovode do toga da fazno pomeranje varira u zavisnosti od pozicije, sa svim spinovima koji ostaju u istom položaju (npr. mikrookruženje sa restrikcijom difuzije) duž gradijentne ose dok se dva pulsa vraćaju u svoje početno stanje. Međutim, spinovi koji su se pomerili (slobodni molekule vode) biće izloženi različitoj jačini polja tokom drugog pulsa, te se neće vratiti u svoje početno stanje, nego će doći do potpunog faznog pomeraja, što će rezultovati u smanjenom intenzitetu izmerenog MR signala (77). Senzitivnost DWI sekvence može se značajno povećati povećavanjem amplitude, trajanja i temporalnog položaja dva “motion-probing” gradijenta. Ove osobine gradijenata određuju  $b$  vrednost (izraženu u sekundima po kvadratnom milimetru), koja predstavlja indeks stepena difuzionog otežanja. U kliničkoj praksi koriste se multiple  $b$  vrednosti u cilju smanjenja greške prilikom izračunavanja ADC mape i poboljšane tkivne karakterizacije. *Apparent Diffusion Coefficient-ADC* se izračunava tokom postprocesinga upotrebom najmanje dve različite  $b$  vrednosti. Preciznija ADC vrednost može se dobiti korišćenjem više DWI slika sa različitim  $b$  vrednostima. Krajnja slika sa različitim ADC vrednostima izračunatim za svaki piksel slike naziva se ADC mapa. Određivanjem regije od interesa unutar lezije, može se odrediti brojčana ADC vrednost te lezije. Regije sa povećanom restrikcijom difuzije, te samim tim, povišenim DWI signalom, pokazuju niže ADC vrednosti (77).

#### **1.11.10. Artefakti i ograničenja difuziono otežane sekvence**

##### ***1.11.10.1. T2 “Shine-Through” efekat***

*Spin echo* sekvence koje se koriste za difuziono otežane sekvence su  $T2$  otežane, i intenzitet signala tkiva zavisi od  $T2$  signala i stepena slabljenja signala nakon aplikacije “motion-probing” gradijentnih pulseva. Stoga, u tkivima sa veoma dugim  $T2$  vremenom relaksacije, jak  $T2$  signal može biti pogrešno protumačen kao restrikcija difuzije, što je fenome poznat kao  $T2$  “shine through” efekat. Najjednostavniji način razlikovanja restrikcije difuzije i  $T2$  “shine

*through*” je generisanje ADC mape, gde se restrikcija vidi kao nizak intenzitet signala, dok se *T2 shine through*” vidi kao hiperintenzitet.

#### **1.11.10.2. „Susceptibility artefakt“**

Prilikom akvizicije difuziono otežane sekvence koristi se ehoplanarna sekvenca koja je posebno osetljiva na nehomogenost magnetnog polja. Upotreba ehoplanarne sekvence je poseban izazov pri pregledu abdomena, zbog prisustva vazduha unutar creva i baze pluća (77). *Susceptibility* artefakt može se umanjiti skraćanjem vremena eha i povećanjem širine frekventnog područja.

#### **1.11.10.3. Artefakt kretanja**

Artefakt kretanja kao posledica kretanja organa je glavni uzrok smanjenja kvaliteta slika u difuziono otežanom imidžingu celog tela. Smanjenje ovih artefakata može se postići povećanjem brzine akvizicije slika i korišćenjem paralelnog imidžinga.

Postoji nekoliko objavljenih radova o proučavanju difuzionog koeficijenta i difuzione mape kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom. *Satoshi* je objavio slučaj pacijenta sa akutnim pankreatitisom kod kog je rađena difuziona sekvenca i dobio je pad intezita signala na difuzionoj mapi, i nižu vrednost difuzionog koeficijenta u delu pankreasa obuhvaćenog edemom u odnosu na ostali morfološki zdrav pankreas (79). *Idil* je takođe objavio slučaj pacijenta koji je imao kliničke znake akutnog pankreatitisa, kod kog se ultrasonografskim pregledom abdomena nije mogao proceniti parenhim pankreasa, a nakon urađene difuzione sekvence dobio se porast inteziteta signala parenhima pankreasa, koji je govorio u prilog postojanja edema usled akutnog pankreatitisa (80). *Thomas* je proučavao difuzionu mapu i difuzioni koeficijent kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i kod morfološki zdravog pankreasa, i došao do rezultata da postoji statički značajna razlika u difuzionoj mapi i koeficijentu između ove dve grupe (81). Difuzija je od pomoći ukoliko se na osnovu ostalih dijagnostičkih metoda, ne može sa sigurnošću tvrditi da li se radi o tumoru pankreasa, ili masivnom fokalnom pankreatitisu (82). *Lee* i saradnici (83) i *Takeuchi* i saradnici (84) su našli različite vrednosti difuzione mape između fokalnog pankreatitisa i tumora pankreasa i to znatno niže vrednosti difuzionog koeficijenta malignih lezija u odnosu na edem kod fokalnog pankreatitis (85, 86).

## **2. CILJ RADA I HIPOTEZE**

### **2.1. Cilj rada**

1. Utvrditi senzitivnost difuzione sekvence magnetne rezonance (*DWI*) radi utvrđivanja morfoloških promena parenhima kod akutnog pankreatitisa.

2. Poređenje difuzione mape i difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i kod pacijenata sa morfološki urednim parenhimom pankreasa na magnetnoj rezonanci.

3. Utvrditi da li postoje statistički značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na pol.

4. Utvrditi da li postoje statistički značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na godine.

5. Odrediti prelomnu tačku difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom.

### **2.2. Hipoteze**

1. Difuziona sekvenca magnetne rezonance (*DWI*) je visoko senzitivna za utvrđivanje morfoloških promena parenhima kod akutnog pankreatitisa.

2. Statistički značajno će se razlikovati difuziona mapa i difuzioni koeficijent kod osoba sa morfološki urednim parenhimom pankreasa na magnetnoj rezonanci i pacijenata sa akutnim pankreatitisom.

3. Postoje statistički značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na pol .

4. Postoje statistički značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu godine.

5. Moguće je odrediti prelomnu tačku difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom.

### **3. MATERIJAL I METODE**

Istraživanje je bilo sprovedeno u periodu od 2014-2016 godine, kao prospektivna klinička studija u Centru za radiologiju, Kliničkog Centra Vojvodine. Osnovu istraživanja čini 50 ispitanika kod kojih je parenhim pankreasa na pregledu magnetnom rezonancom morfološki uredan i 30 pacijenata sa dijagnozom akutnog pankreatitisa. Dijagnoza akutnog pankreatitisa je postavljena na osnovu laboratorijskih analiza - tri puta povišene vrednosti amilaza i lipaza u serumu i na osnovu karakteristične radiološke slike na pregledu ultrasonografijom abdomena.

#### **3.1. Definicija uzorka**

Ispitivani uzorak čini ukupno 80 ispitanika od toga 50 zdravih i 30 sa dijagnozom akutnog pankreatitisa. U studiju su uključeni pacijenti koji zadovoljavaju četiri kriterijuma:

1. Da su imali iznenada nastao difuzni abdominalni bol.
2. Trostruko povišene vrednosti amilaze i lipaze u serumu u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti.
3. Dokazan akutni pankreatitis pri pregledu ultrasonografijom abdomena.
4. U studiju su uključeni pacijenti koji su primljeni u Urgentni Centar, Kliničkog centra Vojvodine unutar 72 sata od nastanka bolova.

U studiju nisu uključeni pacijenti:

1. Kod kojih tegobe traju duže od 72 sata.
2. Pacijenti kojima je telesna masa veća od 120 kilograma.
3. Pacijenti koji su mlađi od 18 godina.

Svim pacijentima je dat „Informisani pristanak za pacijente „ u obliku obaveštenja, gde je detaljno objašnjena sama procedura pregleda da bi bili upoznati o svim detaljima snimanja i samostalno doneli odluku da li žele da budu uključeni u studiju.

## ИНФОРМАЦИЈА ЗА ПАЦИЈЕНТА

### ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ АКУТНОГ ПАНКРЕАТИТИСА МАГНЕТНОМ РЕЗОНАНЦОМ

Поштовани,

У Центру за радиологију, Клиничког Центра Војводине, у периоду од 2014. године до 2016. године, обавиће се испитивање које има за циљ да утврди постојање акутног панкреатитиса, као и постојање евентуалних комплиција, ради успешнијег лечења овог обољења. Овим путем Вас обавештавамо и позивамо да се укључите у испитивање.

Испитивање подразумева преглед магнетном резонанцом у трајању двадесет минута, није болно, није штетно, и не оставља никакве последице.

Добијени резултати ће омогућити тачан увид у патологију некрозе паренхима код акутног панкреатитиса, рану дијагностику обољења и лечења истог.

**СВИ ПОДАЦИ И РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА СУ СТРОГО ПОВЕРЉИВИ И МОГУ СЕ КОРИСТИТИ САМО У СВРХУ ИСТРАЖИВАЊА.**

Ви можете у било које време, из било ког разлога, прекинути Ваше учествовање у овом испитивању, без икаквог утицаја на Ваше даље лечење у било ком смислу.

За учествовање у испитивању нећете добити никакву материјалну надокнаду, али се ни од Вас не очекује да сносите било какве трошкове.

Испитивање ће спроводити др. Катарина Гвозденовић, која Вам стоји на располагању ради разјашњења свих евентуалних нејасноћа, контакт телефон 063 557 508

Ако се одлучите да приступите испитивању, молим Вас попуните понуђени формулар.

С поштовањем др Катарина Гвозденовић

Svim pacijentima je urađen pregled abdomena magnetnom rezonancom u Centru za radiologiju, Kliničkog Centra Vojvodine na uređaju za magnetnu rezonancu 1.5 T *General Signa Electric HDx* korišćenjem osmokanalnog kalema za snimanje abdomena (*Phased array coil*). Deo MR protokola koji smo radili za sve pacijente uključuje: 1. aksijalni *T2W* (*TR 3,7 TE 1,6 ms*), debljina preseka 6mm, matrix 44x39,6, 1 nezavisna ekscitacija (*NEX*), *FOV 44*; 2. Koronalni *TIW* (*TR 3,7 TE 1,6ms*) debljina preseka 6; matriks 44x44 cm; 1 *NEX*; *FOV 44 cm*, 3. *DWI* sekvenca snimljena tehnikom *Spin Echo* planarnog imidžinga (*SE-EPI*) sa  $b = 50$  i  $500 \text{ s/mm}^2$  (*TR 2000 TE 60.5*) sa identičnim geometrijskim parametrima kao *T2* aksijalni preseci, matrix 44x33, 4 *NEX*. Pacijentima sa dijagnozom akutnog pankreatitisa je urađen i prikaz žučnih vodova nuklearnom magnetnom rezonancom (*MRCP*) sa sledećim karakteristikama: *TE/TR 3750ms*; 5 mm debljina preseka, matriks 384x256, *NEX 1*; *FOV 26x46*.

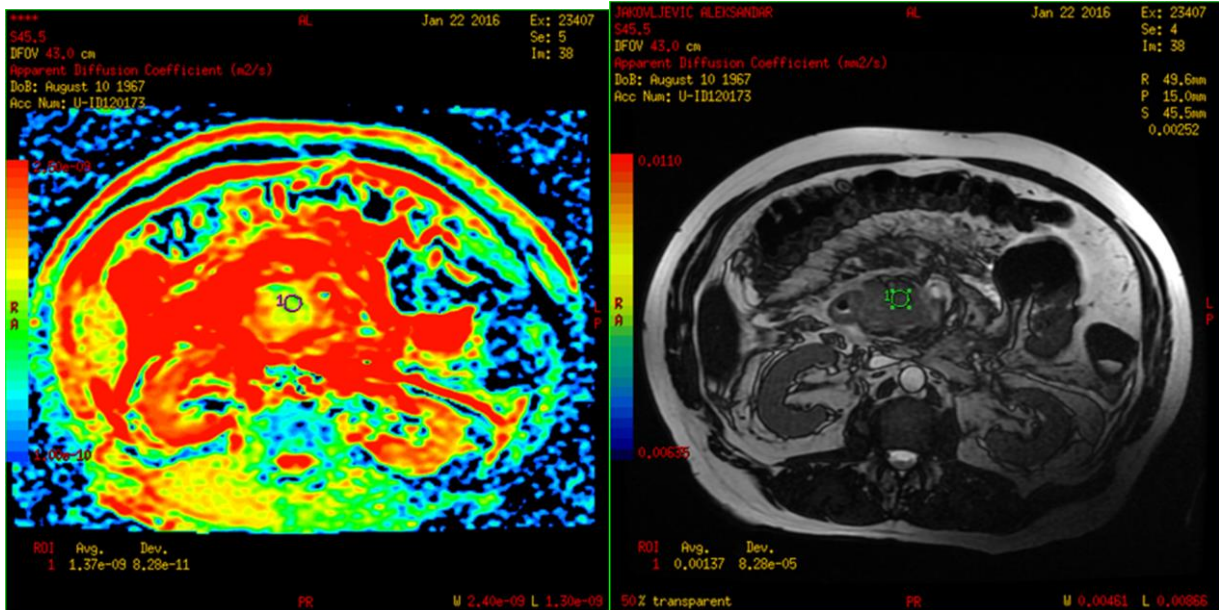
Broj preseka i regija od interesa (*FOV*) su optimizovani za svaku individu. Nagib i debljina difuzionih imidža su usklađeni sa anatomskim, da bi se omogućile korelacije. Difuzija je snimljena primenom *Echo planar Spin Echo* tehnike korišćenjem 2 b vrednosti  $b_0$  imidž, pri slobodnom disanju. Korišćeni su sledeći parametri: b vrednost u intervalu  $50 \text{ s/mm}^2$  i,  $b 500 \text{ s/mm}^2$ , *TE* minimalno, *TR =6000 ms*. Za svaku b vrednost izračunata je odgovarajuća mapa difuzionih koeficijenata tzv. *ADC* mapa. Izvršena je kvalitativna analiza intenziteta signala na difuzionim snimcima dobijenim sa različitim b vrednostima i kvantitativna analiza odgovarajućih *ADC* mapa.

Pregledom svetske dostupne literature posebnu pažnju smo obratili prilikom biranja regije od interesa (*ROI*), kod merenja difuzionog koeficijenta. Nekoliko studija je evaluiralo značajnost pravilnog pozicioniranja *ROI* i odabir adekvatne veličine. Mala vrednost *ROI*-a daje suboptimalne rezultate, te vodeći se svetskim standardima utvrdili smo da regija od interesa ne treba da je manji od  $100 \text{ mm}^2$ , odnosno 100 piksela. Pri merenju uvek treba indentična veličina regije od interesa da se primenjuje na ispitanicima, a u našem slučaju i u odnosu na anatomsku regiju.

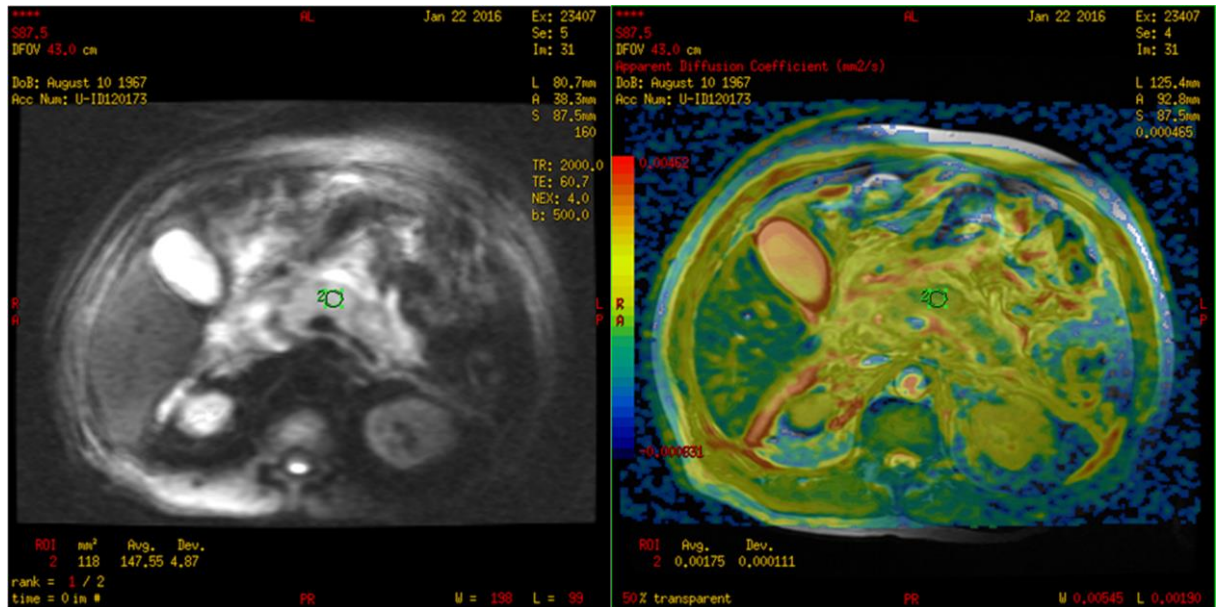
Dimenzije regije od interesa (*ROI*) za merenje difuzionih koeficijenata su određene anatomskim karakteristikama pankreasa (glava, telo, rep), tako da je najveći moguć *ROI* pozicioniran u leziji nadifuzionim snimcima i odgovarajućoj *ADC* mapi na istom preseku, gledajući da bude 6 mm od ivice pankreasa kako bi se izbegli artefakti. Prilikom plasiranja *ROI*

trudili smo se da izbegnemo mesto prolaska glavnog pankreasnog kanala, krvnih sudova i inkluzija masti.

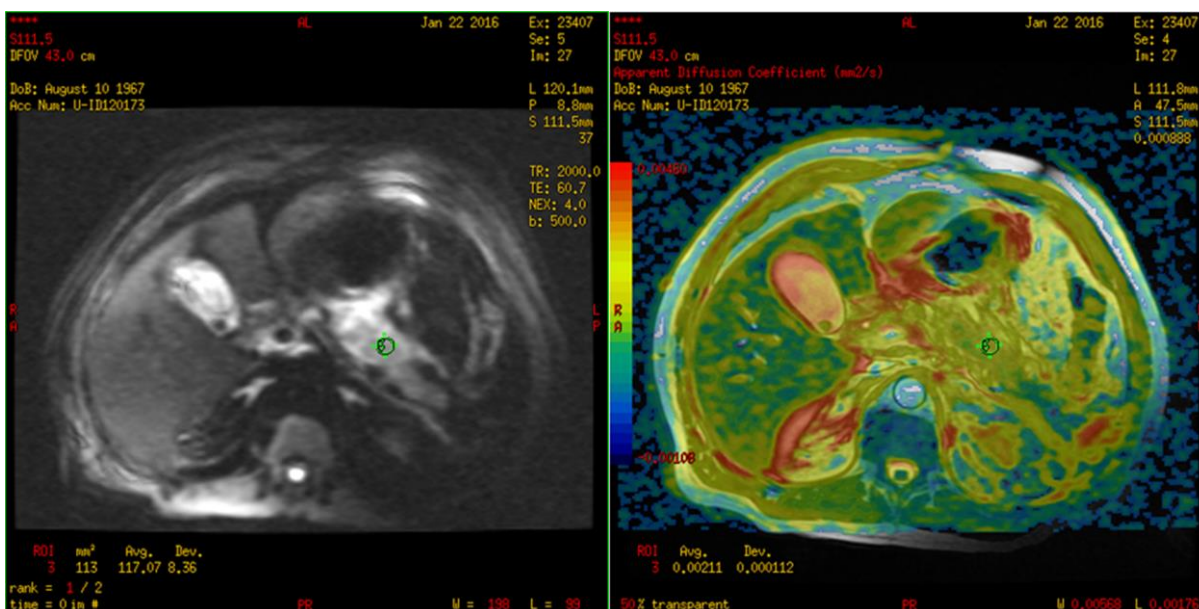
Prikaz odabira regije od interesa (*ROI*) prilikom merenja difuzionog koeficijenta u regiji glave, tela i repa pankreasa (Slika br. 16, Slika br. 17 i Slika br. 18).



Slika br. 16 - Prikaz pozicioniranja ROI u regiji glave pankreasa



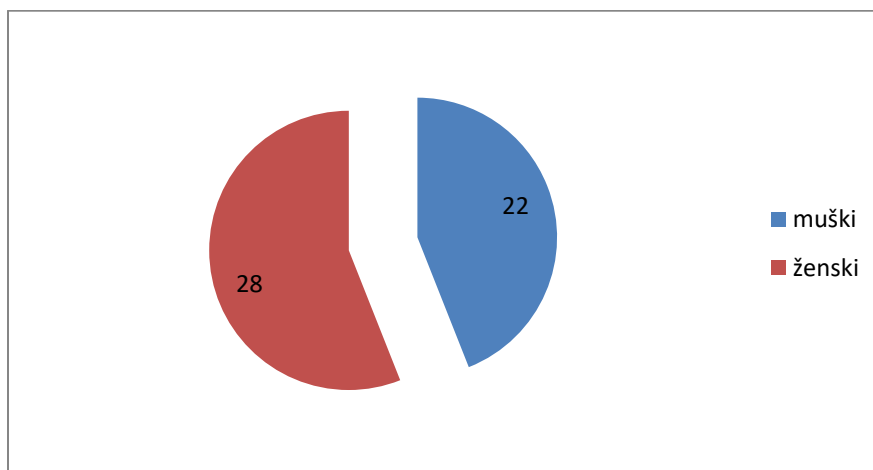
Slika br. 17 - Prikaz pozicioniranja ROI u regiji tela pankreasa



Slika br. 18 - Prikaz pozicioniranja ROI pankreasa u regiji repa

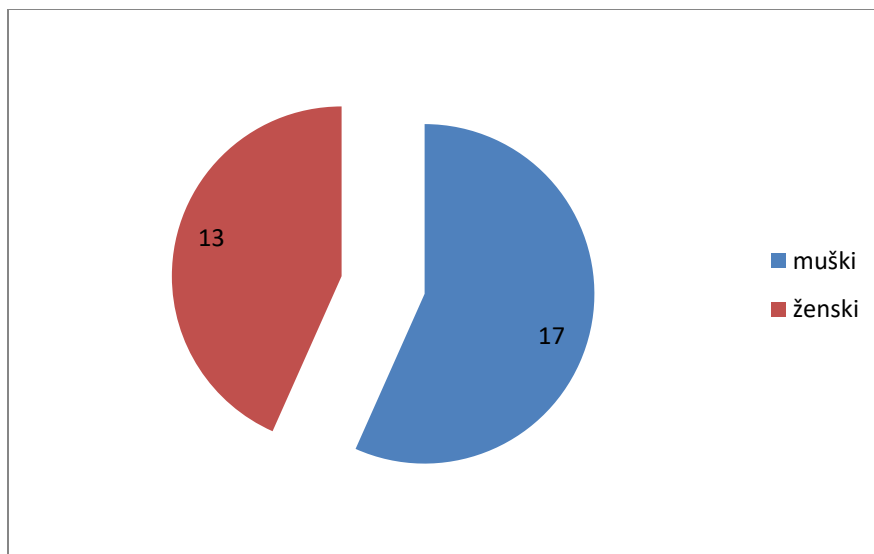
### 3.2. Epidemiološke karakteristike uzorka

U kontrolnoj grupi sa morfološki urednim parenhimom pankreasa bilo je ukupno 22 ispitanika muškog i 28 ženskog pola što je prikazano na Grafik br. 1.



Grafik br. 1 - Zastupljenost pola u kontrolnoj grupi

U ispitivanoj grupi od ukupno 30 pacijenta bilo je 13 pacijenta ženskog i 17 pacijenta muškog pola, što je prikazano na Grafik br. 2.



Grafik br. 2 - Zastupljenost pola u ispitivanoj grupi

Prosečan broj godina u kontrolnoj grupi je 55,7 a u ispitivanoj 63,7 godina.

Od ukupnog broja ispitanika u ispitivanoj grupi bilo je 18 pacijenata sa prikazanim konkrementima u žučnim vodovima i 12 kod kojih se konkrementi nisu vizualizovali prilikom pregleda MRCP-a, što je prikazano u Tabela br. 1.

Pacijenti sa konkrementima	18	60%
Pacijenti bez konkremenata	12	40%

Tabela br. 1 - Prikaz zastupljenosti konkrementa u ispitivanoj grupi

Od ukupnog broja ispitanika u ispitivanoj grupi bilo je 18 pacijenata sa dijagnostikovanim konkrementima, 12 sa ostalim komorbiditetima, od toga najzastupljeniji su bili pacijenti sa *diabetes mellitusom*.

### 3.3. Statistika

#### 3.3.1. Deskriptivne statističke metode

Svrha deskriptivne statistike je opisivanje značenja podataka i predstavlja prvi korak u analizi podataka. Izvođenjem zaključaka se dalje bavi statistika zaključivanja. Najčešće korišćene metode deskriptivne statistike su grafičko i tabelarno predstavljanje podataka, kao i izračunavanje mera centralne tendencije i varijabiliteta podataka. U radu su, od deskriptivnih statističkih metoda, korišćene mere centralne tendencije i mere varijabiliteta. Standard za mere centralne tendencije je izračunavanje aritmetičke sredine, minimuma, maksimuma, raspona vrednosti. Od mera varijabiliteta je korišćeno izračunavanje standardnih devijacija.

- Standardna devijacija pokazuje koliko dobro aritmetička sredina reprezentuje dobijeni uzorak, odnosno koliko dobijene vrednosti podataka odstupaju od njihove aritmetičke sredine. Formula za izračunavanje SD je

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}$$

gde je  $N$  – broj elemenata u uzorku,  $\mu$  - aritmetička sredina posmatranih uzorka,  $x_i$  -  $i$ -ti član uzorka.

Međutim, zbog malog obima podataka, dolazi do jače izražene varijabilnosti dobijenih podataka, što se najbolje vidi po relativno velikim vredostima dobijenim za standardnu devijaciju. Takav uzorak nazivamo heterogenim. U daljem radu sa heterogenim uzorcima, oslanjamo se više na medijanu. Medijana predstavlja broj koji razdvaja gornju i donju polovinu uzorka, odnosno predstavlja srednji član niza koji dobijemo kada podatke poređamo po veličini. Kod heterogenih uzoraka ona daleko bolje predstavlja srednju vrednost uzorka od aritmetičke sredine i daje precizniji odgovor na pitanje oko koje vrednosti su podaci u uzorku koncentrisani.

#### 3.3.2. Metode za testiranje statističkih hipoteza

Hipoteza predstavlja precizno formulisano tvrdnju, pretpostavku o karakteristici jednog skupa ili o odnosu vrednosti posmatrane karakteristike kod više skupova. U statističkim istraživanjima polazi se od dve, međusobno isključive, odnosno suprotne pretpostavke o ishodu istraživanja koje se nazivaju nulta ( $H_0$ ) i alternativna ( $H_1$ ) hipoteza. Nulta hipoteza, po definiciji,

glasi: između aritmetičkih sredina 2 osnovna skupa (uzoraka dobijenih iz 2 osnovna skupa) ne postoji značajna razlika. Ako razlika postoji, ona je onda slučajnog karaktera, odnosno nastala je pod dejstvom slučajnih faktora i uzorci se ponašaju kao da pripadaju istom osnovnom skupu. Alternativna hipoteza tvrdi suprotno: između aritmetičkih sredina uzoraka postoji značajna razlika i ona nije slučajnog karaktera, već je nastala pod dejstvom sistemskih ili eksperimentalnih faktora. Pravila za formulisanje hipoteza su:

- Kao H1 treba definisati onaj ishod za koji pretpostavljamo da je tačan i istinit.
- H0 treba da sadrži pretpostavku koja se smatra pogrešnom i koja treba da se primenom testa ospori.
- Prvo treba pravilno postaviti H1, a zatim se lako dolazi do H0.

Ako se odgovarajućim statističkim testom, za odgovarajuću verovatnoću i prag značajnosti, dokaže istinitost H0, ona se ne odbacuje, već se odbacuje H1 i zaključuje se da pretpostavka sadržana u H1 nije tačna, jer dobijena razlika između realizovane i hipotetične vrednosti nije statistički značajna. Obrnuto, ako statistički test ne potvrdi istinitost H0, onda je odbacujemo i automatski prihvatamo H1 kao istinitu i zaključujemo da je dobijena razlika statistički značajna i nije slučajnog karaktera. Prag značajnosti predstavlja verovatnoću ostvarenja greške prve vrste, odnosno mogućnosti odbacivanja H0 iako je ona istinita. Većina kriterijuma dopušta mogućnost granične greške od 5% tj.  $p \leq 0,05$  i verovatnoće  $P > 95\%$ . U radu se uvek polazilo od pretpostavke da je nulta hipoteza istinita i da »razlika« posmatranih parametara nije statistički značajna.

Testovi za testiranje hipoteze se dele u dve grupe: parametrijske i neparametrijske. Osnovna pretpostavka za parametarske testove je poznata raspodela podataka, i to normalna raspodela, dok neparametarski ne uzimaju u obzir tip raspodele podataka. Važno je napomenuti da za svaki parametarski test (koji se upotrebljavaju u najvećem broju slučajeva) postoji njegova neparametarska alternativa.

Najpoznatiji parametarski testovi su z-test, studentov t-test i ANOVA testovi. Osnovni uslovi za primenu ovih testova su poznata varijansa osnovnog skupa podataka tj. normalna raspodela podataka, a ukoliko osnovni skup nema normalnu raspodelu, uzorci moraju biti veći od 30 jedinica, kako bi se izbegla mogućnost pogrešnog tumačenja rezultata. Kako to nije bilo ispunjeno, u radu su morali biti korišćeni neparametrijski testovi.

Od neparametrijskih testova najpoznatiji su  $\chi^2$  test, Fišerov test, Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test. Osnovna razlika u odnosu na parametrijske testove je u tome što se testira medijana, a ne aritmetička sredina (kod t-testa) ili standardna devijacija (kod ANOVA testova).

U radu su korišćeni Mann-Whitney U test i Kolmogorov-Smirnov Z test za poređenja dve grupe podataka, a Kruskal-Wallis test za poređenje više od dve grupe podataka.

### 3.3.3. Metode za ispitivanje zavisnosti

Prilikom analize promena nekog statističkog skupa podataka, često imamo situacije u kojima promena jednog parametra utiče na promenu drugog parametra zbog njihove međusobne povezanosti. Ta povezanost se može razlikovati i po smeru i po intenzitetu. Ukoliko svakoj vrednosti jednog parametra odgovara tačno određena vrednost drugog parametra, imamo funkcionalnu vezu. Ukoliko je veza između parametara nešto blaža i podložna manjim ili većim odstupanjima, imamo korelativnu vezu. Teorija korelacije se bavi proučavanjem uzajamnih veza statističkih parametara (smer, jačina, oblik), a osnovni pokazatelji korelacionih veza su jačina regresije i koeficijent korelacije. U medicinskim istraživanjima se najčešće sreću linearni modeli regresione i korelacione analize.

Oblik zavisnosti ispituje regresiona analiza, koja pokazuje oblik povezanosti pomoću regresione linije. Za izražavanje regresione linije upotrebljava se jednačina regresije

$$y = a + b \cdot x$$

gde je  $y$  - zavisno promenljiva,  $x$  – nezavisno promenljiva,  $a$  – regresiona konstanta i  $b$  – koeficijent regresije. Regresiona konstanta i koeficijent regresije se određuju pomoću metoda najmanjih kvadrata. Pomoću linije regresije može se vršiti interpolacija, tj. Određivanje vrednosti  $Y$  za bilo koju vrednost  $X$ .

Korelaciona analiza daje odgovore o jačini, odnosno stepenu zavisnosti i to putem kovarijanse (apsolutne mere intenziteta korelacije) i koeficijenta proste linearne regresije (relativna mera intenziteta korelacione veze). Koeficijent proste linearne regresije predstavlja kovarijansu izraženu u jedinicama standardnih devijacija obe promenljive i pogodniji je za procenu od same kovarijanse. Naziva se još i Pearson-ov koeficijent ili Spearman-ov koeficijent (neparametrijski ekvivalent Pearson-ovom, taj smo mi radili zbog nedostatka ispunjenosti uslova za normalnu distribuciju). Ovaj koeficijent pokazuje stepen zavisnosti i određuje veličinu

disperzije (rasturanja) podataka oko regresione linije. Kreće se u rasponu od -1 do +1. Predznak ukazuje na smer povezanosti – negativan predznak govori o negativnoj korelaciji (opadanje vrednosti X uzrokuje porast vrednosti Y ili obratno), dok pozitivan predznak govori o pozitivnoj korelaciji (opadanje vrednosti X uzrokuje opadanje vrednosti Y ili obratno). Što je vrednost koeficijenta bliža jedinici, to je međuzavisnost posmatranih parametara jača. Kako se ovaj koeficijent izračunava iz uzorka, postavlja se pitanje da li je uzorak dovoljno reprezentativan za donošenje nepristrasne odluke koja bi se odnosila na celu populaciju. Dobijena vrednost koeficijenta predstavlja zbog toga samo hipotezu koja se testira statističkim testom zasnovanim na studentovom rasporedu, čiji rezultat se tumači na isti način kao i kod klasičnog t-testa. Tek nakon toga možemo izvesti konačan zaključak o korelaciji i njenoj značajnosti za celu populaciju. Postoji još jedan koeficijent – koeficijent determinacije, koji služi za objašnjavanje varijabiliteta, odnosno, pokazuje u kolikom procentu je promena jednog parametra (Y) uslovljena promenom drugog (X). ja sam ga označavala sa KD u tabelama.

Za sve testove rađene u radu korišćen je programski paket SPSS 16.0, grafici su pravljani pomoću programa Microsoft Office Excel 2007.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Kontrolna grupa

U kontrolnoj grupi od ukupno 50 ispitanika, 22 ispitanika je ženskog i 28 muškog pola, prosečne starosne dobi 55,7 godina.

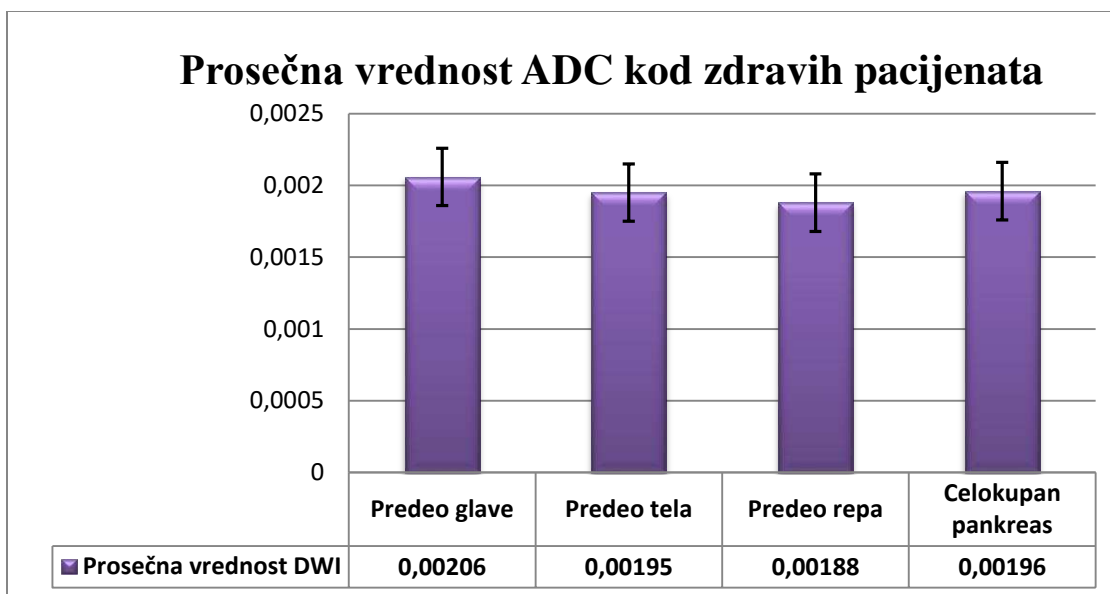
Merili smo vrednosti ADC koeficijenta u tri anatomske regije pankreasa: glava, telo i rep. Vrednosti su najviše u regiji glave, potom u regiji tela, a najniže u regiji repa, što je prikazano u Tabela br. 2.

Anatomska regija pankreasa	Prosečne vrednosti ADC ±SD	Medijana	Raspon izmerenih vrednosti ADC (min-max)
Glava	0,00206 ± 0,0002	0,00200	0,00177 – 0,00251
Telo	0,00195 ± 0,0002	0,00197	0,00145 – 0,00250
Rep	0,00188 ± 0,0002	0,00184	0,00148 – 0,00300
Celokupan pankreas	0,00196 ± 0,0002	0,00198	0,00145 – 0,00300

Tabela br. 2 - Prosečne vrednosti izmerenih ADC koeficijenta kod 50 zdravih pacijenata

One sample T-test za nezavisne uzorke je pokazao da POSTOJE statistički značajne razlike izmerenih vrednosti ADC na celokupnom pankreasu, na uzorku od 50 zdravih ispitanika ( $F=110.872$ ,  $p=0.000$ ). Sve pojedinačne anatomske regije pankreasa su pokazale statistički značajne razlike – u predelu glave ( $F=70.207$ ,  $p=0.000$ ), tela ( $F=75.202$ ,  $p=0.000$ ) i repa ( $F=60.464$ ,  $p=0.000$ ).

Poredeći vrednosti ADC koeficijenta *One sample T-test* za nezavisne uzorke je pokazao da POSTOJE statistički značajne razlike izmerenih vrednosti ADC koeficijenta na celokupnom pankreasu, na uzorku od 50 zdravih ispitanika ( $F=110.872$ ,  $p=0.000$ ). Sve pojedinačne anatomske regije pankreasa su pokazale statistički značajne razlike – u predelu glave ( $F=70.207$ ,  $p=0.000$ ), tela ( $F=75.202$ ,  $p=0.000$ ) i repa ( $F=60.464$ ,  $p=0.000$ ). Međusobnim upoređivanjem preko *Mann-Whitney U* testa za nezavisne uzorke, se uočava da postoje statistički značajne razlike između glave i tela ( $F=751.500$ ,  $p=0.001$ ), glave i repa ( $F=485.500$ ,  $p=0.000$ ) tela i repa ( $F=887.000$ ,  $p=0.012$ ).



Grafik br. 3 - Prikaz prosečnih vredosti ADC koeficijenta u kontrolnoj grupi

Prosečna vrednost difuzionog koeficijenta u regiji glave pankreasa izmerenih kod 50 ispitanika iznosi  $0,00206 \text{ mm/s}^2$ , u regiji tela pankreasa  $0,00196 \text{ mm/s}^2$ , dok u regiji repa  $0,00188 \text{ mm/s}^2$ . Prosečni difuzioni koeficijent za celokupan pankreas kod 50 ispitanika iznosi  $0,00196 \text{ mm/s}^2$ .

Merenjem ADC vrednosti kod osoba muškog i ženskog pola u okviru kontrolne grupe, smo uvideli da su više vrednosti difuzionog koeficijenta kod ispitanika ženskog pola, što je prikazano u Tabela br. 3.

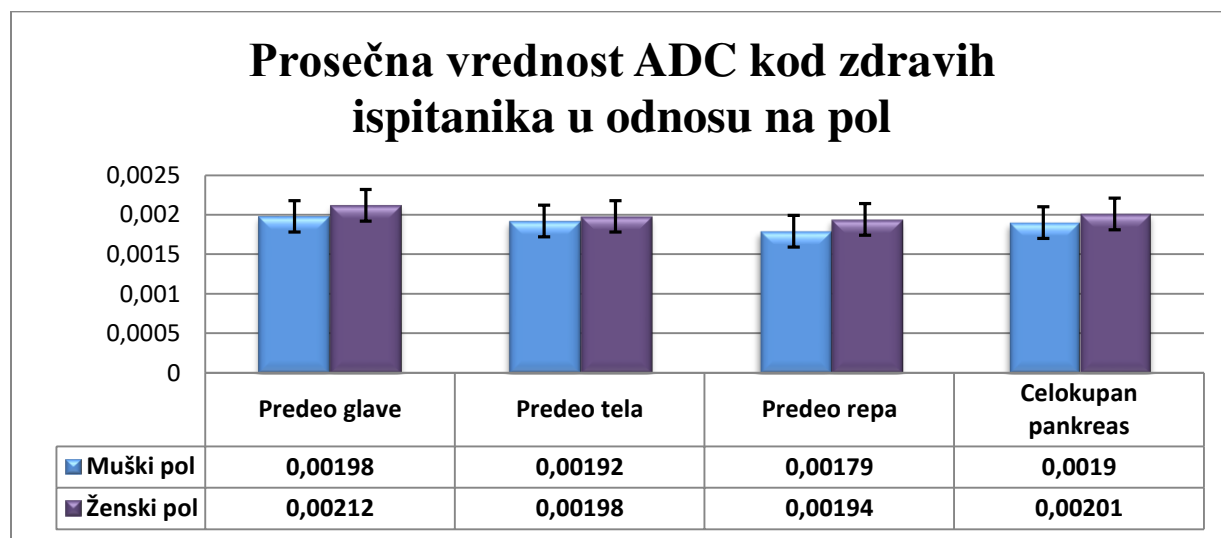
Pol	Broj	Anatomska regija pankreasa	Prosečne vrednosti ADC $\pm$ SD	Medijana	Raspon izmerenih vrednosti ADC (min-max)
Muški	22 (44%)	Glava	$0,00198 \pm 0,0002$	0,00200	0,00177 – 0,00250
		Telo	$0,00192 \pm 0,0002$	0,00189	0,00170 – 0,00246
		Rep	$0,00179 \pm 0,0002$	0,00178	0,00148 – 0,00225
		Celokupan pankreas	$0,00190 \pm 0,0002$	0,00189	0,00148 – 0,00250
Ženski	28 (56%)	Glava	$0,00212 \pm 0,0002$	0,00201	0,00180 – 0,00251
		Telo	$0,00198 \pm 0,0002$	0,00198	0,00145 – 0,00250
		Rep	$0,00194 \pm 0,0002$	0,00190	0,00167 – 0,00300
		Celokupan pankreas	$0,00201 \pm 0,0002$	0,00199	0,00145 – 0,00300

Tabela br. 3 - Prosečne vrednosti ADC kod 50 zdravih muškaraca i žena

Kod ispitanika muškog pola, najviše vrednosti difuzionog koeficijenta se beleže u regiji glave, potom u regiji tela, a najniže u regiji repa. Prosečna vrednost difuzionog koeficijenta kod ispitanika muškog pola kontrolne grupe je  $0,00189 \text{ mm/s}^2$

Slično i kod spitanika ženskog pola se beleži raspodela vrednosti difuzionog koeficijenta, najviša u regiji glave, a nešto niža u regiji tela i repa.

Prosečna vrednost difuzionog koeficijenta pankreasa kod spitanika ženskog pola kontrolne grupe je  $0,00199 \text{ mm/s}^2$ .



Grafik br. 4 - Prikaz srednjih vrednosti ADC kontrolne grupe u odnosu na pol

Independent Samples t-test za nezavisne uzorke pokazuje da POSTOJE statistički značajne razlike izmerenih vrednosti ADC kod zdravih pacijenata između muškog i ženskog pola, na uzorku od ukupno 50 pacijenata ( $F = -3.418, p = 0.001$ ). Statistički značajne razlike su se pokazale u predelu glave ( $F = -2.512, p = 0.015$ ) i repa ( $F = -2.604, p = 0.012$ ), dok se u predelu tela nema statistički značajna razlika ( $F = -1.115, p = 0.270$ ). Vrednosti difuzionih koeficijenata su veće kod osoba ženskog pola.

Poredili smo vrednosti ADC u odnosu na starosne grupe koje smo podelili u tri kategorije do 30 godina, od 30-60 godina i preko 60 godina, što je prikazano u Tabela br. 4. Dobili smo da je najviši difuzioni koeficijent kod pacijenata do 30 godina, nešto niži u populaciji 30-60 godina i najniže vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenta koji su imali 60 i više godina.

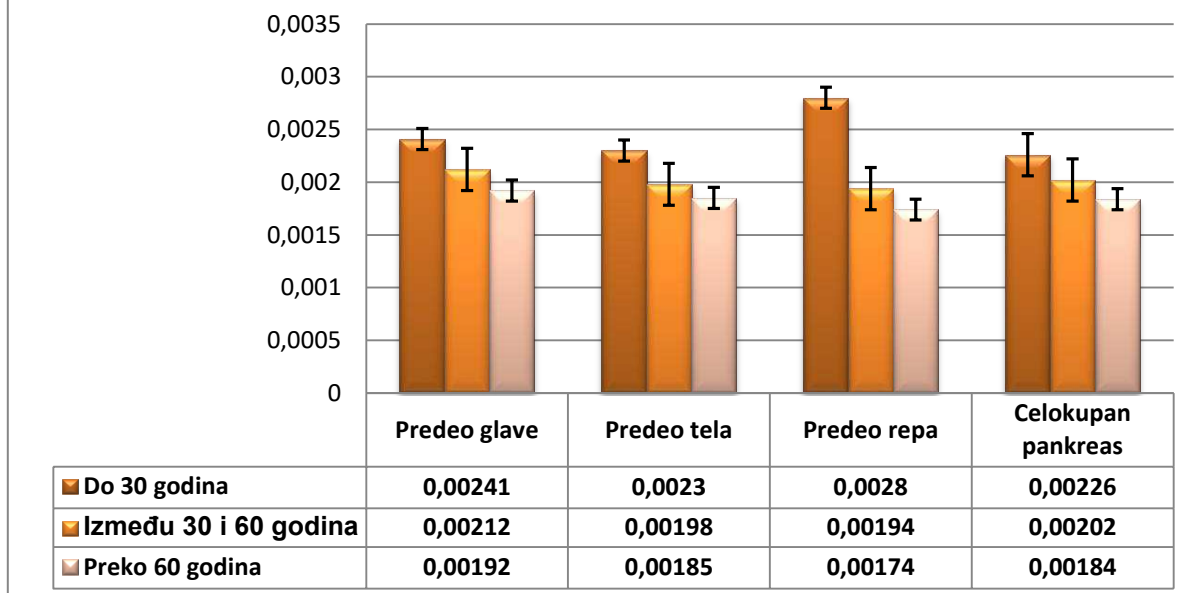
Starosna grupa	Broj	Anatomska regija pankreasa	Prosečne vrednosti ADC $\pm$ SD	Medijana	Raspon izmerenih vrednosti ADC (min-max)
Do 30 godina	3 (6%)	Glava	0,00241 $\pm$ 0,0001	0,00250	0,00224 – 0,00250
		Telo	0,00230 $\pm$ 0,0001	0,00225	0,00219 – 0,00246
		Rep	0,00208 $\pm$ 0,0001	0,00200	0,00200 – 0,00225
		Celokupan pankreas	0,00226 $\pm$ 0,0002	0,00225	0,00200 – 0,00250
30 do 60 godina	28 (56%)	Glava	0,00212 $\pm$ 0,0002	0,00200	0,00189 – 0,00251
		Telo	0,00198 $\pm$ 0,0002	0,00198	0,00145 – 0,00250
		Rep	0,00194 $\pm$ 0,0002	0,00190	0,00178 – 0,00300
		Celokupan pankreas	0,00202 $\pm$ 0,0002	0,00200	0,00145 – 0,00300
Preko 60 godina	19 (38%)	Glava	0,00192 $\pm$ 0,0001	0,00198	0,00177 – 0,00202
		Telo	0,00185 $\pm$ 0,0001	0,00186	0,00170 – 0,00199
		Rep	0,00174 $\pm$ 0,0001	0,00178	0,00148 – 0,00197
		Celokupan pankreas	0,00184 $\pm$ 0,0001	0,00183	0,00148 – 0,00202

Tabela br. 4 - Prosečne vrednosti ADC raspoređene po starosnim grupama kod zdravih pacijenata

One-Way ANOVA test za analizu višestrukih nezavisnih uzoraka pokazuje da POSTOJE statistički značajne razlike prema starosnim grupama ( $F=28.226$ ,  $p=0.000$ ). Post-hoc testovi (Tukey HSD, Bonferroni I Dunnett T3) pokazuju da su te razlike između svih grupa (do 30 i između 30 i 60, između 30 i 60 preko 60, kao i do 30 i preko 60). Svuda su razlike “u korist” grupe do 30 godina.

- Kruskal-Wallis test za analizu višestrukih nezavisnih uzoraka pokazuje da POSTOJE st.značajne razlike između starosnih grupa u predelu glave ( $F=22.569$ ,  $p=0.000$ ), tela ( $F=18.804$ ,  $p=0.000$ ) I repa ( $F=22.677$ ,  $p=0.000$ ).

## Prosečna vrednost ADC kod zdravih pacijenata u odnosu na starosne grupe



Grafik br. 5 - Prikaz srednjih vrednosti ADC kontrolne grupe u odnosu na starosnu dob

Rađena je Spermanova korelacija između pola i difuzionog koeficijenta. Dobili smo da između ova dva parametra postoji pozitivna srednja korelacija, u korist ženskog pola. Odnosno da je viši difuzioni koeficijent kod pacijenata ženskog u odnosu na muški pol. Spermanova korelacija između starosti pacijenta i difuzionog koeficijenta je pokazala da postoji negativna jaka veza, odnosno da sa starenjem dolazi do pada vrednosti difuzionog koeficijenta.

	Glava	Telo	Rep	Celokupan pankreas
Pol	Pozitivna, srednja, R=0.405, KD=16.40%, p=0.004	Pozitivna, slaba, R=0.248, KD=6.15%, p=0.082	Pozitivna, srednja, R=0.438, KD=19.18%, p=0.001	Pozitivna, srednja, R=0.339, KD=11.49%, p=0.016
Starosne grupe	Negativna, jaka, R= -0.677, KD=45.83%, p=0.000	Negativna, jaka, R= -0.611, KD=37.33%, p=0.000	Negativna, jaka, R= -0.679, KD=46.10%, p=0.000	Negativna, jaka, R= -0.609, KD=37.09%, p=0.000

Tabela br. 5 - Korelacija između pola i starosnih grupa ispitanika i izmerenih ADC vrednosti

## 4.2. Ispitivana grupa

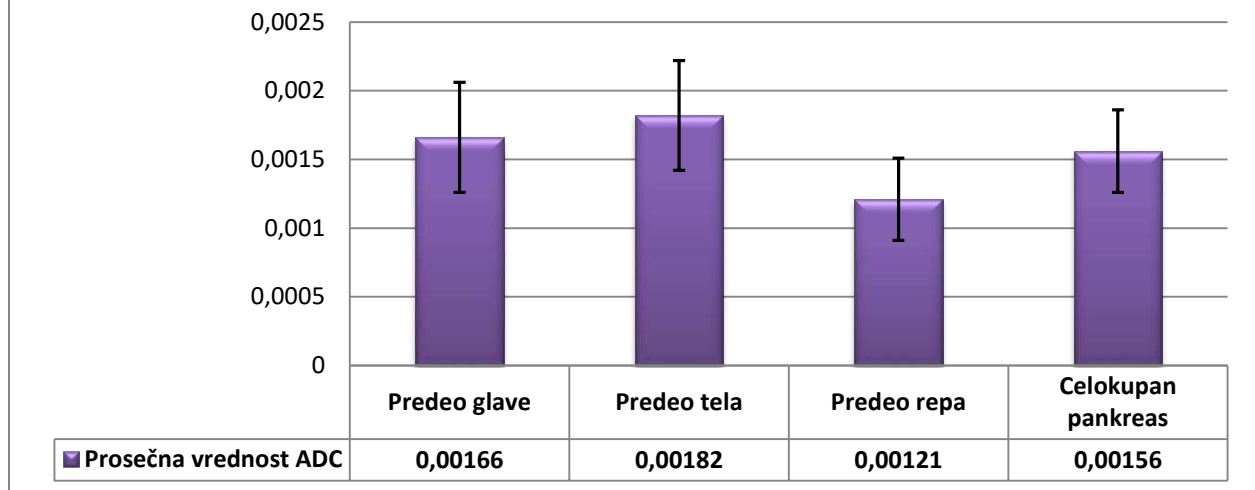
Merili smo difuzioni koeficijent u tri anatomske regije pankreasa kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i dobili da su najviše izmerene vrednosti u regiji tela, niže u regiji glave, najniže u regije repa pankreasa.

Anatomska regija pankreasa	Prosečne vrednosti ADC ±SD	Medijana	Raspon izmerenih vrednosti ADC (min-max)
Glava	0,00166 ± 0,0004	0,00163	0,00110 – 0,00270
Telo	0,00182 ± 0,0004	0,00177	0,00117 – 0,00266
Rep	0,00121 ± 0,0003	0,00107	0,00107 – 0,00238
Celokupan pankreas	0,00156 ± 0,0003	0,00156	0,00114 – 0,00237

Tabela br. 6 - Prosečne vrednosti ADC kod 30 pacijenata sa akutnim pankreatitisom

Na Grafik br. 6 prikazane su srednje vrednosti ADC koeficijenta u odnosu na anatomske regije pankreasa i dobili smo da su najviše vrednosti u regiji tela, potom u regiji glave, a najniže u regiji repa, kao i da se u sva tri anatomska kompartmana beleži statistički značajna razlika.

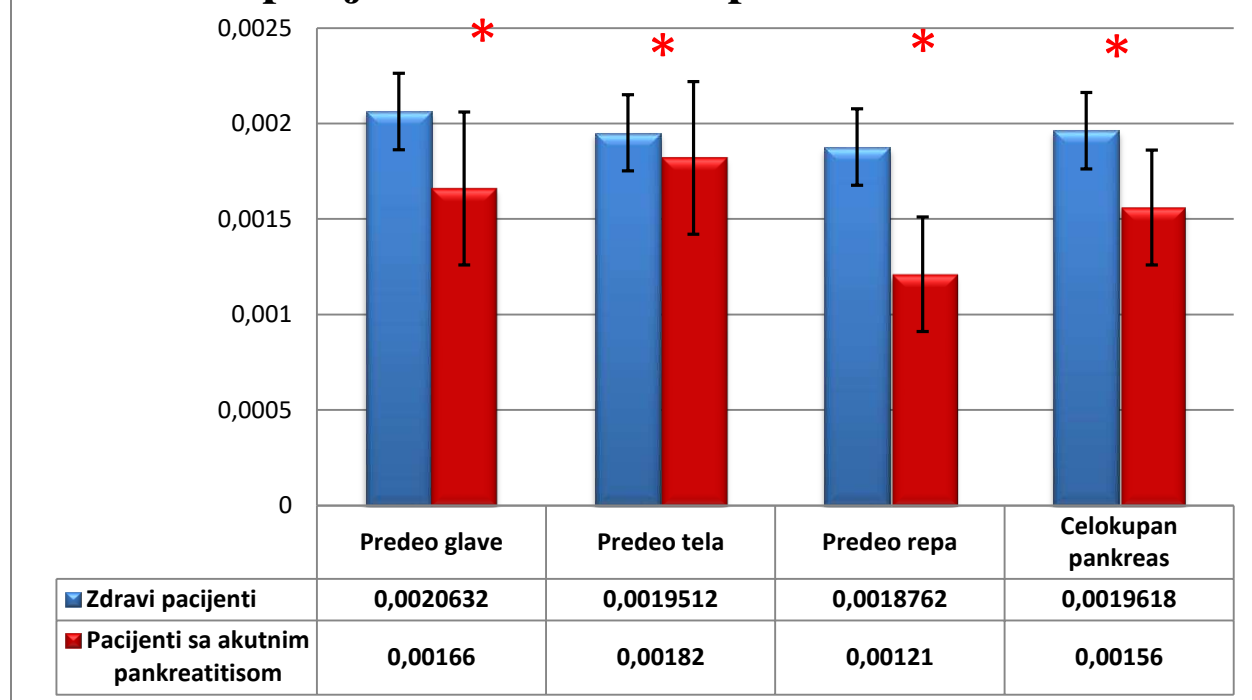
## Prosečna vrednost ADC kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom



Grafik br. 6 - Prikaz srednjih vrednosti ADC koeficijenta ispitivane grupe u odnosu na anatomske regije

U regiji glave vrednost difuzionog koeficijenta iznosi  $0,00166 \text{ mm/s}^2$  u regiji tela je nešto viša vrednost ADC koeficijenta i iznosi  $0,00182 \text{ mm/s}^2$ , dok u regiji repa je najniža vrednost ADC koeficijenta  $0,00121 \text{ mm/s}^2$ .

## Prosečne vrednosti ADC između zdravih i pacijenata sa akutnim pankreatitisom



Grafik br. 7 - Prikaz srednjih vrednosti ADC ispitivane i kontrone grupe

Iz Grafik br. 7 uočavamo da su vrednosti ADC koeficijenta kod ispitanika sa morfološki urednim parenhimom pankreasa više u odnosu na ispitanike kod kojih je dijagnostikovao akutni pankreatitis. Prosečna vrednost ADC koeficijenta kod ispitanika sa morfološki urednim parenhimom pankreasa iznosi  $0,00196 \text{ mm/s}^2$ , dok kod ispitanika sa dijagnostikovanim akutnim pankreatitisom je  $0,00156 \text{ mm/s}^2$ .

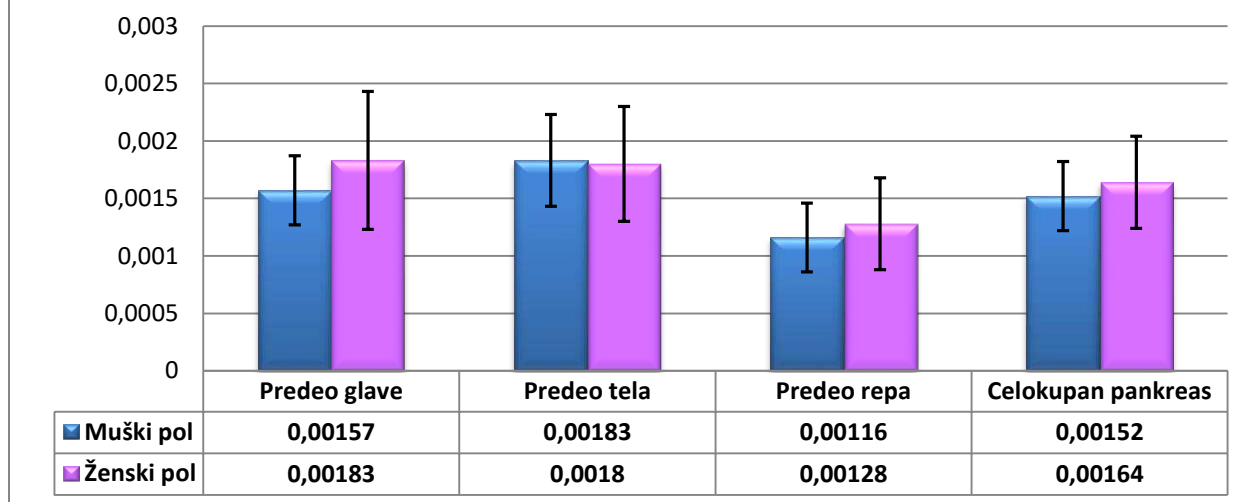
Potom smo merili difuzione koeficijente kod pacijenata muškog i ženskog pola sa akutnim pankreatitisom. Dobili smo da su difuzioni koeficijenti kod pacijenata ženskog pola veći u odnosu na muški i po anatomskim regijama i gledano u odnosu na celokupan pankreas.

Pol	Broj	Anatomska regija pankreasa	Prosečne vrednosti ADC $\pm$ SD	Medijana	Raspon izmerenih vrednosti ADC (min-max)
Muški	19 (63.3%)	Glava	0,00157 $\pm$ 0,0003	0,00148	0,00110 – 0,00202
		Telo	0,00183 $\pm$ 0,0004	0,00180	0,00129 – 0,00266
		Rep	0,00116 $\pm$ 0,0003	0,00107	0,00107 – 0,00238
		Celokupan pankreas	0,00152 $\pm$ 0,0003	0,00152	0,00118 – 0,00229
Ženski	11 (36.7%)	Glava	0,00183 $\pm$ 0,0006	0,00177	0,00117 – 0,00270
		Telo	0,00180 $\pm$ 0,0005	0,00155	0,00117 – 0,00266
		Rep	0,00128 $\pm$ 0,0004	0,00107	0,00107 – 0,00203
		Celokupan pankreas	0,00164 $\pm$ 0,0004	0,00160	0,00114 – 0,00237

Tabela br. 7 - Prosečne vrednosti ADC kod ukupno 30 muškaraca i žena sa akutnim pankreatitisom

Najviša vrednost difuzionog koeficijenta kod spitanika muškog pola sa dijagnostikovanim akutnim pankreatitisom je u regiji tela, potom u regiji glave, a najniži u regiji repa. Kod pacijenata ženskog pola vidimo da je najviša vrednost ADC koeficijenta u regiji glave, potom u regiji tela, najniži u regiji repa pankreasa.

## Prosečna vrednost ADC kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na pol



Grafik br. 8 - Prikaz srednjih vrednosti ADC ispitivane grupe u odnosu na pol

Najveća razlika vrednosti ADC koeficijenta kod pacijenata muškog i ženskog pola se beleži u regiji glave, približno su iste vrednosti u regiji tela, a najniže su u regiji repa. Ispitanici ženskog pola sa dijagnostikovanim akutnim pankreatitisom imaju višu srednju vrednost ukupnog ADC koeficijenta u odnosu na ispitanike muškog pola.

Poredili smo pacijente u tri starosne grupe do 30 godina, između 30 i 60 i preko 60 godina. Dobili smo da se difuzioni koeficijenti razlikuju u odnosu na godine, tj sa porastom godina, opadaju ADC koeficijenti.

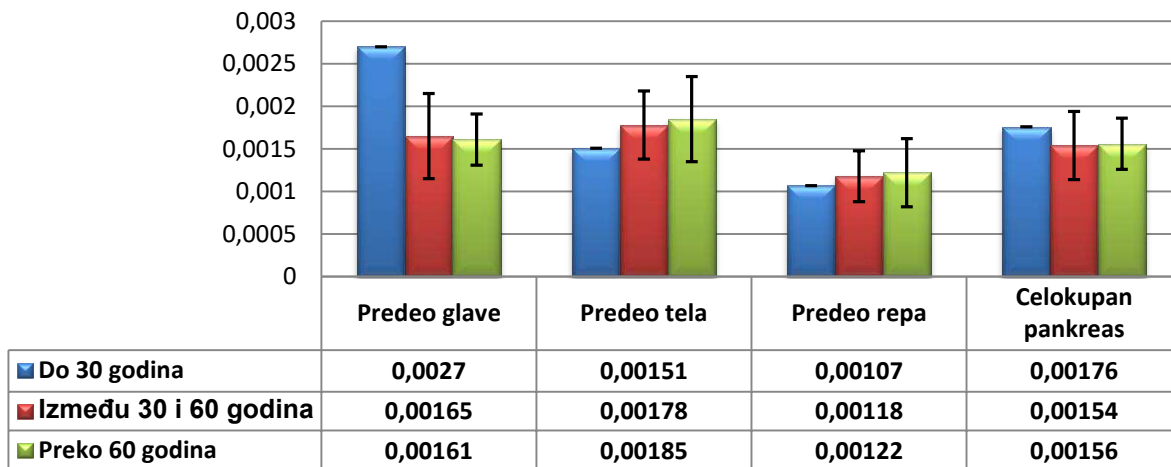
Starosna grupa	Broj	Anatomska regija pankreasa	Prosečne vrednosti ADC $\pm$ SD	Medijana	Raspon izmerenih vrednosti ADC (min-max)
Do 30 godina	1 (3.3%)	Glava	0,00270	/	/
		Telo	0,00151	/	/
		Rep	0,00107	/	/
		Celokupan pancreas	0,00176	/	/
30 do 60 godina	9 (30%)	Glava	0,00165 $\pm$ 0,0005	0,00164	0,00110 – 0,00257
		Telo	0,00178 $\pm$ 0,0004	0,00174	0,00134 – 0,00250
		Rep	0,00118 $\pm$ 0,0003	0,00107	0,00107 – 0,00203
		Celokupan pancreas	0,00154 $\pm$ 0,0004	0,00152	0,00118 – 0,00237
Preko 60 godina	20 (66.7%)	Glava	0,00161 $\pm$ 0,0003	0,00156	0,00115 – 0,00257
		Telo	0,00185 $\pm$ 0,0005	0,00180	0,00117 – 0,00266
		Rep	0,00122 $\pm$ 0,0004	0,00107	0,00107 – 0,00238
		Celokupan pancreas	0,00156 $\pm$ 0,0003	0,00153	0,00114 – 0,00229

Tabela br. 8 - Prosečne vrednosti ADC raspoređene po starosnim grupama kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom

Pacijente sa akutnim pankreatitisom podelili smo u tri grupe. U grupi do 30 godina je bio samo jedan pacijent, te njega nismo uključili u statističku obradu. Mereći difuzione koeficijente kod pacijenata grupe od 30-60 godina i preko 60 godina, smo dobili statistički značajne razlike, kao i linearno progresivno smanjenje ADC koeficijenta sa porastom godina pacijenta.

Grafik br. 9 prikazuje vrednost ADC koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na godine. Iz grafikona se vidi da sa starenjem dolazi do pada vrednosti difuzionog koeficijenta.

## Prosečna vrednost ADC kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na starosne grupe



Grafik br. 9 - Prikaz ADC koeficijenta ispitivane grupe u odnosu na godine

Napomena – u grupi do 30 godina, pošto ima samo 1 pacijent, nije moguće izračunati SD, medijanu, min I max.

### 4.3. Rezultati testova statističke značajnosti

Rađeni su neparametrijski testovi zbog toga što podaci nemaju normalnu raspodelu. Rađen je svuda *Mann-Whitney U* test za nezavisne uzorke, svuda je napisana vrednost samog test i veličina statističke značajnosti (F I p), pri čemu mora biti  $p < 0.05$  kako bi nešto bilo statistički značajno (ukoliko nije drugačije naglašeno):

- Za vrednost difuzionog koeficijenta između ispitanika sa morfološki urednim parenhimom pankreasa i pacijenata sa akutnim pankreatitisom IMA statističke značajne razlike,
- Za vrednost ADC koeficijenta između ispitanika sa morfološki urednim parenhimom pankreasa i pacijenata sa akutnim pankreatitisom ima statistički značajna razlika u predelu glave , tela i repa.
- ADC vrednost kod spitanika sa morfološki urednim parenhimom pankreasa i pacijenata sa akutnim pankreatitisom IMA statistički značajna razlika između polova

- ADC vrednost između zdravih i bolesnih pacijenata NEMA statistički značajne razlike kod starosne grupe do 30 god  $F=12.000$ ,  $p=0.170$ , ali IMA kod grupe 30-60 god  $F=729.000$ ,  $p=0.000$  i grupe preko 60 god  $F=1433.500$ ,  $p=0.000$

Tabela br. 9 sadrži vrednosti testova i statističke značajnosti u pojedinačnim slučajevima između ispitivane i kontrolne grupe. Osenčene su sve vrednosti koje jesu statistički značajne.

Mann-Whitney U test F, p		Glava	Telo	Rep	Celokupan pankreas
Pol	Muški	70.500, p=0.000	197.000, p=0.562	24.000, p=0.000	54.000, p=0.000
	Ženski	58.000, p=0.005	65.000, p=0.012	44.000, p=0.000	30.000, p=0.000
Starosne grupe	Do 30	0.000, p=0.500	0.000, p=0.500	0.000, p=0.500	0.000, p=0.500
	30 - 60	47.000, p=0.004	80.500, p=0.108	26.000, p=0.000	27.000, p=0.000
	preko 60	48.000, p=0.000	163.000, p=0.461	42.000, p=0.000	67.000, p=0.000

Tabela br. 9 - Prikaz statističkih značajnosti ispitivane grupe

1. Celokupno gledano, kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom, srednja vrednost ADC pokazuje da IMA statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu.
2. NEMA statistički značajne razlike vrednosti ADC između ispitanika muškog i ženskog pola sa akutnim pankreatitisom.
3. NEMA statistički značajne razlike vrednosti ADC između starosnih grupa kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom.
4. IMA statistički značajne razlike među regijama pankreasa kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom.
5. NEMA statistički značajne razlike vrednosti ADC između pacijenata koji imaju kamen u žučnoj kesi i onih koji ga nemaju.
6. NEMA statistički značajne razlike vrednosti ADC između pacijenata sa povišenom i normalnom glukozom .

7. NEMA statistički značajne razlike ADC vrednosti između pacijenata sa povišenim i normalnim bilirubinom.

#### 4.4.Korelacije

Spermanovom korelacijom utvrđeno je da nema bitnije povezanosti između difuzionog koeficijenta u odnosu na pol i starosne grupe.

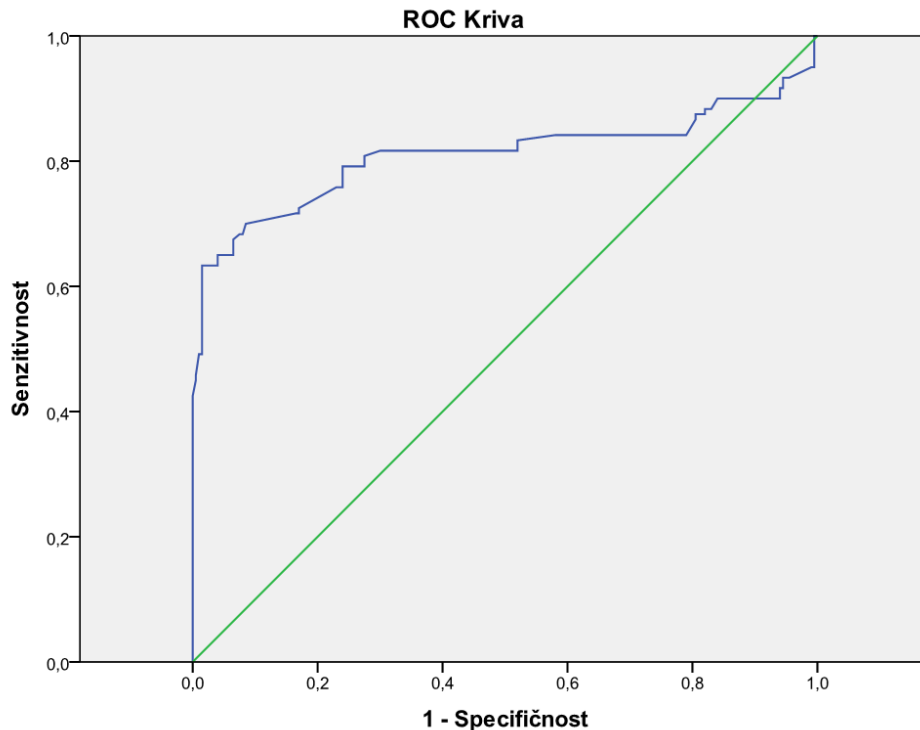
	Glava	Telo	Rep	Celokupan pankreas
Pol	R=0.184 , KD=3.4%, p=0.329	R= -0.104 , KD=1.1%, p=0.584	R=0.209 , KD=4.4%, p=0.267	R=0.164 , KD=2.7%, p=0.387
Starosne grupe	R= -0.114 , KD=1.3%, p=0.549	R=0.064 , KD=0.4%, p=0.739	R=0.119 , KD=1.4%, p=0.531	R=0.008 , KD=0.006%, p=0.965

Tabela br. 10 - Korelacija između pola i starosnih grupa sa izmerenim ADC vrednostima kod 30 pacijenata sa akutnim pankreatitisom

NAPOMENA: Rađena je *Spearman* korelacijska analiza sa *Cohen* klasifikacijom. Statističke značajnosti NISU nigde nađene i svuda je jačina korelacija SLABA, što znači da ne sme ovaj zaključak da se uopšti na celu populaciju već važi samo za ovaj uzorak. Negativna je samo između ADC i starosnih grupa u predelu glave i između pola pacijenata i ADC u predelu tela.

## 4.5.ROC analiza

1. Kao POZITIVNO STANJE je svuda posmatrana dijagnostikovana bolest tj. rezultat testa se smatra POZITIVAN ukoliko je zaista i potvrđeno prisustvo bolesti.
2. Senzitivnost je verovatnoća da je dobijen pozitivan rezultat testa (da ADC ukazuje na bolest), kada je bolest stvarno prisutna, u procentima.
3. Specifičnost je verovatnoća da je dobijen negativan rezultat (da ADC pokazuje da nema bolesti), kada zaista bolest nije dijagnostikovana, u procentima.
4. Area under the curve (AUC) vrednost je mera koliko dobro se razlikuju 2 različite dijagnoze tj. bolesno i zdravo stanje. Kod ovakvih primera (stanje bolestani zdrav) te 2 krive za svako pojedinačno stanje se preklapaju i čine jednu krivu na grafiku. Što je ta vrednost veća tj. bliža 1, naš test bolje uspeva da razlikuje grupe tj preko ADC se bolje mogu razlikovati bolesni od zdravih. Na grafiku je to vidljivo u »približenosti« krive gornjem levom uglu – što je kriva bliža gornjem levom uglu, to je test precizniji (preciznije se mogu klasifikovati bolesni pac).
5. 95% interval poverenja (confidence interval tj. CI) je interval vrednosti u kome prave vrednosti površine ispod krive leže, sa verovatnoćom od 95% (to je standard).
6. Positive likelihood ratio=PLR=odnos između verovatnoće za dobijanje pozitivnog rezultata testa (dijagnostifikovanje bolesti preko ADC) u slučaju kada je bolest zaista prisutna i verovatnoće dobijanja pozitivnog testa u slučaju kada bolest nije zaista prisutna
7. Negative likelihood ratio=NLR=odnos između verovatnoće dobijanja negativnog testa (proglašavanje pac za zdravog na osnovu ADC vrednosti) iako je bolest prisutna i verovatnoće negativnog testa kada je pac zaista zdrav.
8. ROC kriva, kada gledamo svaki deo pankreasa posebno (glava, telo, rep, celokupni prosek – svaki od njih predstavlja poseban broj) onda ima 320 merenja (i zdravi i bolesni). U ovom slučaju ima 120 pozitivnih (tj 30 bolesnih pac i od svakog posebno glava, telo, rep i ceo pankreas=30\*4=120) i 200 negativnih rezultata testa (tj 50 zdravih pac i od svakog posebno gledani glava, telo, rep i ceo pankreas=50\*4=200)



Grafik br. 10 - ROC kriva

Pri tome je vrednost površine ispod krive (area under the curve tj AUC) 0.810 i POKAZUJE statistički značajnost tj.  $p=0.000$  (što znači da ADC dobro razlikuje zdrava i bolesna stanja), sa standardnom greškom od 0.031. Predviđen interval poverenja od 95% (95% confidence interval tj. CI) je od 0.749 do 0.871. Cut-off vrednost (prelomna tačka tj. tačka najbliža gornjem levom uglu) ima senzitivnost=0.70=70% i specifičnost=0.915=91.5% i vrednost  $ADC=0.0017750 \text{ mm/s}^2$ ,  $PLR=8.24$ ,  $NLR=0.33$ .

– prilikom posmatranja kamena i glukoze, primećeno je da su moguće samo kombinacije da ima pacijenata ili oba (i kamen i glukozu, kod 12pac=40% bolesnih) ili ima samo kamen (6pac=20% bolesnih) ili nema ništa od toga (12pac=40%bolesnih). Povišena glukoza bez kamena nije bila ni kod jednog pacijenta.

- Kod ženskih pacijenata (11 pac od ukupno 30 bolesnih) se kamen javio u 3 slučaja=27.3% ženskih, kameni i glukoza kod 6=54.5% ženskih a ni kamen ni glukozu nije imalo 2 pacijentkinje=18.2% ženskih bolesnih.

Kod muških pacijenata (19 do 30 bolesnih) se kamen pojavio u 3 slučaja=15.8% muških, kamen+glukoza kod 6pacijenata=31.6% muških a ni kamen ni povišenu glukozu nije imalo 10 pacijenata=52.6%

Između pola i postojanje kamena JESTE statistički značajna razlika u »korist« žena, srednje jačine( $R=0.339$ ,  $p=0.000$ ,  $KD= 11.5\%$ ), između pola i glukoze JESTE statistički značajna u korist žena, srednje jačine ( $R=0.367$ ,  $p=0.000$ ,  $KD= 13.5\%$ ), između kamena i glukoze JESTE statistički značajna direktna i to jaka ( $R=0.667$ ,  $p=0.000$ ,  $KD= 44.5\%$ ), između bilirubina i kamena JESTE statistički značajna direktna srednje jačine ( $R=0.433$ ,  $p=0.000$ ,  $KD=18.7\%$  ), između bilirubina i glukoze JESTE slaba direktna povezanost ( $R=0.289$ ,  $p=0.000$ ,  $KD= 8.3\%$ ).

## 5. DISKUSIJA

Dijagnostički algoritam za akutne pankreatitise podrazumeva klinički pregled, laboratorijske pretrage i ultrasonografiju abdomena koja nije dovoljno senzitivna i specifična u ranoj dijagnostici akutnog pankreatitisa zbog meteorizma pacijenta (67, 69). Kompjuterizovana tomografija ima nisku specifičnost dijagnostikovanja blage forme akutnog pankreatitisa, jer u 25% slučajeva parenhim pankreasa može da se prikaže bez znakova uvećanja (70, 71). Dijagnoza akutnog pankreatitisa magnetnom rezonancom je pogodnija kod pacijenata koji su alergični na jodni kontrast, ne bazira se na primeni jonizujućeg zračenja i poseduje sekvencu koja omogućava prikaz žučnih vodova (MRCP), te samim tim može da dijagnostikuje bilijarne opstruktivne pankreatitise (87, 88, 89). Omogućuje bolji prikaz sadržaja pankreasnih pseudocista, vaskularne komplikacije kao što su pseudoaneurizme, i ranije dijagnostikuje pankreasnu nekrozu u odnosu na pregled kompjuterizovanim tomografijom. Difuziona sekvenca MRI već prvog dana može da prikaže restrikciju difuzije parenhima kod akutnog pankreatitisa i u slučaju blage forme, te je ova metoda pogodnija za dijagnostikovanje početnih formi akutnog pankreatitisa (90, 91, 92).

U našoj studiji prvo smo merili difuzione koeficijente kod 50 ispitanika u odnosu na anatomske regije kod kojih je parenhim pankreasa bio morfološki uredan i dobili da je najviši u regiji glave ( $2,06 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ ), nešto niži u regiji tela ( $1,95 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ ) i najniži u regiji repa ( $1,88 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ ), a statističkom obradom podataka smo dobili da svuda postoje značajne razlike. *Xiu-Zhong Jao* i saradnici su sproveli istraživanje i dobili da je najniža vrednost difuzionog koeficijenta u regiji glave, najviša u regiji tela i da jedino između ovih regija ima statistički značajne razlike, što se ne poklapa sa rezultatima iz naše studije (93). Parenhim pankreasa histološki gledano je nastao fuzijom dorzalnog i ventralnog pupoljka u embrionalnoj fazi razvoja. Od dorzalnog pupoljka se razvija glava a ventralnog telo i rep pankreasa. Anatomske studije su pokazale različitu kompoziciju ćelija u ventralnom i dorzalnem delu pankreasa, odnosno više endokrinih Langrehanovih ćelija u dorzalnem delu. Shodno tome je i viši difuzioni koeficijent u regiji glave, jer ima više Langrehanovih ćelija u odnosu na ostale anatomske regije pankreasa (94). Oni su takođe vršili korekcije b vrednosti i parametara sekvenci kako bi smanjili artefakte koji se javljaju pri pregledu.

*Schoennagel* i saradnici su merili difuzioni koeficijent kod 50 zdravih ispitanika, i dobili istu raspodelu ADC koeficijenta u našem istraživanju, ali statističkom obradom podataka nije bilo značajne razlike, za razliku od naše studije gde su bile značajne razlike u svim regijama pankreasa (95). Mereći difuzioni koeficijent u kontrolnoj grupi uvideli smo da postoje razlike između pola, odnosno viši je difuzioni koeficijent kod pacijenata ženskog nego muškog pola (muški 0,0019 mm/s; ženski 0,00201mm/s) i začajno se statistički razlikuju u predelu glave i repa.

*Herman* i saradnici su takođe ispitivali razlike ADC koeficijenta među polovima i dobili slične rezultate. Sa starenjem menja se i morfologija parenhima pankreasa koja je nešto izaženija kod muškog pola. Smatra se da je različit odnos mast/parenhim pankreasa u odnosu na pol (96). Kod muškaraca dolazi do porasta depozita masti sa godinama i to najviše od 40-te do 70 te godine, dok kod žena inkluzija masti u parenhimu se odvija do 20 te godine i ostaje takav do kraja života. Sa starenjem pored inkluzije masti dolazi i do veće fibroze parenhima, lobulacije parenhima, gubitka acinarnih ćelija i poremećaja odnosa mast/parenhim. Ogiu i saradnici su proučavali uticaj indeksa telesne mase (BMI) na volumen pankreasa i došli do zaključka da on jedino utiče na mušku populaciju, odnosno da veći BMI je uslovljen većom inkluzijom masti, koja na indirektan način smanjuje difuzioni koeficijent, dok kod ženske populacije taj uticaj se ne beleži, te zbog toga je niži difuzioni koeficijent kod pacijenata muškog pola (97). Takođe BMI je u pozitivnoj korelaciji sa volumenom parenhima pankreasa. Kod žena volumen pankreasa je uslovljen telesnom visinom, dok kod muškaraca telesnom težinom (97).

Strukturalne i funkcionalne promene parenhima pankreasa u odnosu na godine je prvobitno proučavano ultrasonografski potom pregledom kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom. Volumen pankreasa do 20 godine se progresivno povećava. Smatra se da maksimalni anteroposteriorni dijametar dostiže do 30 godine života, potom 30-60 godine stagnira što se tiče volumena, a nakon toga dolazi do njegovog smanjenja (98). Shodno tome i mi smo u našem istraživanju dobili da se razlikuju difuzioni koeficijenti kod pacijenta do 30 godina, od 30-60 godina i preko 60 godina i to da on opada sa starenjem. Heuk i saradnici su sproveli istraživanje morfoloških promena pankreasa sa godinama i uvideli da dolazi do promena odnosa masti i parenhima pankreasa (99). Odnos mast/parenhim pankreasa se menja sa starenjem. Strukturalne promene parenhima pankreasa proučavali su *Glaser* i saradnici pri ultrazvučnom

pregledu abdomena. U studiji je bilo 131 pacijenata starosti od 19-97 godina. Meren je dijametar glavnog pankreatičnog kanala i upoređivali su ehogenost pankreasa u odnosu na ehogenost jetre. Veću ehogenost imali su pacijenti stariji od 40 godina, zbog veće implementacije masti u parenhimu, a ehogenost je rasla sa porastom broja godina, te pacijenti preko 80 godina su imali veću ehogenost pankreasa u odnosu na parenhim jetre. Glavni pankreatični duktus je bio uredne širine do 40 godine života oko 1,9 mm dijametra, a potom se širina povećavala i kretala se do 3 mm, što se objašnjavalo fibroznim promenama parenhima, koje su povlačile zid duktusa pankreasa i na taj način ga širila (100).

Đurić i saradnici su takođe proučavali morfološke promene parenhima pankreasa u odnosu na pol i godine pregledom kompjuterizovanom tomografijom. Dobili su da nema statistički značajne povezanosti između volumena pankreasa i godina, ali da ima između volumena pankreasa i pola. Tu različitost odnosno zavisnost su objasnili različitim antropometrijskim osobinama između polova, odnosno da antropometrijske mere direktno utiču na veličinu tela i repa pankreasa koji je bio većeg volumena kod muškaraca (101). U studiji koju su sproveli *Ma* i saradnici uticaj godina i pola na ADC koeficijent nisu dobili statistički značajnu razliku što su objasnili time da su pacijenti uglavnom bili između 30-60 godina kada se najmanje dešavaju morfološke promene parenhima pankreasa i pregled je rađen bez „*breath holda*“ (kontrole disanja), odnosno pacijenti su disali slobodno tokom pregleda te se smatra da je bilo više artefakata (102). *Sato* i saradnici su proučavali morfološke promene pankreasa sa starenjem u smislu promene anteroposteriornog dijametra, masne atrofije parenhima, inkluzije fibroze u parenhim i lobulacije parenhima pankreasa. Anteroposteriorni dijametar se progresivno smanjuje sa porastom godina, zbog povećane inkluzije fibroznog tkiva i gubitka acinarnih ćelija pankreasa, što rezultuje atrofijom. Takođe lobulacija se povećava sa starenjem na sličan način kao i anteroposteriorni dijametar zbog izaženije fibroze i inkluzije masnog tkiva u parenhim pankreasa (103). Mi smo dobili da je povezanost godina i ADC koeficijenta linerano negativna jaka i to gledano pojedinačne anatomske regije i celokupan pankreas, a srednje jaka pozitivna veza između ADC koeficijenta muškog i ženskog pola u korist ženskog. Iz svega ovoga proizilazi da na difuzioni koeficijent uopšteno gledano utiču kako histološke razlike anatomskih regiona pankreasa, tako i pol i godine, te kontrolnu grupu ne treba posmatati kao homogenu.

Rana dijagnoza akutnog pankreatitisa je neophodna za sprovođenje pravovremene terapije i sprečavanje nastanka eventualnih komplikacija, od kojih su pojedine letalne za pacijenta. Klinički simptomi, kao što je abdominalni bol, muka i povraćanje su dosta nespecifični i javljaju se samo kod 10% pacijenata sa dijagnostikovanim akutnim pankreatitisom. Potom laboratorijski parametri, kao što su serumska amilaza i lipaza mogu biti negativni kod 20% pacijenata sa akutnim pankreatitisom. Iz ovoga vidimo da klinička i laboratorijska dijagnostika akutnog pankreatitisa nije visoko specifična i senzitivna, te je uvek treba nadograditi radiološkim ispitivanjima (35, 36). Primarna funkcija egzokrinog pankreasa je sekrecija i digestija digestivnih enzima. Digestivni enzimi potencijalno imaju razorno dejstvo na acinarne ćelije, ali sa lučenjem enzima luče se proteolitički enzimi koji imaju ulogu ćelijske zaštite. Jon kalcijuma je glavni autoregulator sekrecije pankreasnih enzima. Bez obzira šta je uzrok akutnog pankreatitisa, jednom pokrenut mehanizam autodigestije tkiva odvija se istim principom. U toku akutnog pankreatitisa dolazi do intracelularne disrupcije membrane acinarnih ćelija, zatim vakuole oslobađaju proteolitičke enzime, povećava se količina ekstracelularne tečnosti odnosno dolazi do nastanka edema, potom vaskularnom kompromitacijom nastaje hemoragija i na kraju apoptozasmrtnost ćelije. U slučaju intersticijalnog akutnog pankreatitisa dolazi do razvoja edema, eksudacije limfocita i neutrofila a većina acinarnih ćelija ostaje intaktna. Kod umereno teške forme akutnog pankreatitisa dolazi do destrukcije većine acinarnih ćelija, i hemoragije usled dejstva proteolitičkih enzima na krvne sudove pankreasa (104). Iz ovoga zaključujemo da u toku akutnog pankreatitisa dolazi do poremećaja odnosa intracelularnog i ekstracelularnog prostora, što se odražava poremećajem difuzije tj difuzionog koeficijenta (ADC). Difuzija podrazumeva spontani transport materije ili energije pod uticajem odgovarajućeg gradijenta iz zone više u zonu niže energije ili koncentracije. Svaki proces difuzije odvija se pod uticajem odgovarajućeg gradijenta. Difuzija materije se odigrava pod uticajem gradijenta koncentracije a difuzija toplote pod uticajem gradijenta temperature. Difuzija je direktna posledica drugog principa termodinamike, koji kaže da entropija nekog neravnotežnog sistema može samo da raste, sve dok sistem ne dođe u ravnotežu. Obzirom da materija difunduje iz oblasti veće koncentracije u oblast manje koncentracije, sistem prelazi iz uređenijeg u manje uređen sistem, tj. entropija raste (105). Na osnovu difuzije i gradijenta možemo da utvrdimo oštećenje membrane ćelije i povećanje volumena tečnosti ekstracelularnog postora u toku akutnog pankreatitisa, a kvantitativno da ga izrazimo ADC koeficijentom (105).

Mereći difuzioni koeficijent kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom uvideli smo da su vrednosti niže u odnosu na zdravu populaciju. Srednja vrednost difuzionog koeficijenta kod akutnog pankreatitisa iznosila je  $1,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , što je znatno niže u odnosu na ispitanike sa morfološki urednim parenhimom pankreasa kod kojih je bila  $1,96 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , a na difuzionoj mapi (ADC mapi), dolazi do porasta intenziteta signala regija koje su zahvaćene edemom, što se naziva restrikcija difuzije. Pregledom dostupne literature i drugi autori beleže slične rezultate našima s tim što su se uglavnom prezentovali pojedinačni slučajevi, a ne o seriji ispitanika kao u našem istraživanju. *Hocaoglu* i saradnici su merili difuzione koeficijente kod zdravih ispitanika i dobili su sledeće vrednosti:  $1,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  kod morfološki urednog parenhima pankreasa, dok kod akutnog pankreatitisa je iznosio  $1,46 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Mi smo merenja difuzionog koeficijenta vršili unutar 72 sata od nastanka simptoma, dok *Hocaglou* nije definisao vreme unutar kog su se izvršila merenja te zbog toga su difuzioni koeficijenti nešto viši (106, 107). Najveću statističku značajnost su beležili u regiji glave pankreasa, dok smo mi dobili značajnost u sva tri anatomska dela pankreasa. Različitost difuzionog koeficijenta između *Hocaglou* i našeg istraživanja možemo objasniti i nejednakom zastupljenošću muškog i ženskog pola u ispitivanoj grupi. Histološki gledano parenhim pankreasa se razlikuje u odnosu na pol (98). Kod muškog pola dolazi do promene odnosa parenhim/mast i to najintezivnije nakon 4 decenije života, dok kod žena dolazi do promena do 9 godine i taj odnos je stalan do kraja života. Potom različit je volumen parenhima pankreasa u odnosu na pol, odnosno muškarci ima veći volumen parenhima pankreasa u odnosu na žene ali u korist masne komponente, što se sve odražava na manji difuzioni koeficijent kod muškaraca u odnosu na žene (98, 99). Razlog poremećaja tj smanjenja difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom treba tražiti u patofiziološkim promenama parenhima pankreasa. *Kashka* i saradnici su ispitivali u eksperimentalnim uslovima mikrocirkulaciju kod indukovnog pankreatitisa kod pacova i dobili da u prvih 18 sati najintezivnije dolazi do poremećaja mikrocirkulacije parenhima pankreasa, ako se u tom periodu ne deluje terapijski onda nakon 12 sati dolazi do potpune destrukcije mikrocirkulacije (109). Razlog nastanka akutnog pankreatitisa je u destrukciji acinarnih ćelija kojih ima u egzokrinom pankreasu. Njihova primarna funkcija je sekrecija proteolitičkih enzima (alfa amilaze, proteaze i lipaze), koji putem intralobularnih duktusa se izlučuju preko vrha ćelije –apikalne membrane u ekstralobularne duktuse i dolaze do duodenuma.

*Tomas* i saradnici su sprovedli istraživanje kod 27 pacijenata sa dijagnostikovanim akutnim pankreatitisom i dobili srednju vrednost ADC koeficijenta  $1.32 \times 10^{-3}$  mm/s. U studiji su preovladavali muškarci, a prosečna starost ispitivane populacije je 51 godina. Poredeći difuzione koeficijente prema regionu, dobili smo slične rezultate tj najviše vrednosti u regiji tela, a niže u regiji glave i repa, s tim da oni nisu dobili statistički značajnu razliku između anatomskih regija. Histološki gledano građa pankreasa osim po polu, razlikuje se i po anatomiji u smislu raspoređenosti acinarnih ćelija (81). *Tirgoviste* i saradnici su sprovedli spektroskopsku analizu parenhima pankreasa, proučavajući volumen ćelija, njihovu raspoređenost ćelija u odnosu na anatomski deo pankreasa, kao i njihovu veličinu. Broj ćelija u glavi pankreasa je bio (910 ćelija na mm<sup>3</sup>), potom u telu 3000 i u repu 1600. S tim da je najveći dijametar ćelija bio u regiji glave, a manji u regiji tela i repa. Samim tim kada dolazi do aktivacije pankreasnih enzima, usled većeg volumena ćelija u regiji tela dolazi do oslobađanja veće količine pankreasnih enzima, u odnosu na glavu i rep, te zbog toga možemo pretpostaviti da je najviši difuzioni koeficijent u telu gde brojčano ima više ćelija u mm<sup>3</sup>(110).

*Tertulino* i saradnici su dobili slične rezultate difuzionog koeficijenta kod ispitanika sa akutnim pankreatitisom, s tim što smo mi vršili pregled prva 72 sata od nastanka simptoma, a oni u prvih 6 dana (111). Vreme kad se meri difuzioni koeficijent kod akutnog pankreatitisa od nastanka simptoma je izuzetno važno. *Kudari* i saradnici su sprovedli histološko ispitivanje kod pacova kod kojih je indukovana akutni pankreatitis. Radili su autopsije nakon 24, 72, 120 i 240 sata. U prvih 24 sata dolazi do inter i intralobularnog edema, hemoragije i leukocitne infiltracije koja se sastoji od neutrofila, histiocita i limfocita, ali nije zabeleženo da u ranoj fazi dolazi do nekroze acinarnih ćelija. Nakon 72 sata javlja se i nekroza acinarnih ćelija i peripankreatična masna nekroza. Nakon 120 sati javljaju se kasni znaci inflamacije kao što su fibroblastna infiltracija, fibrinoidna nekroza i fokalna fibroza koja je najizraženija nakon 240 sati od indukcije pankreatitisa (112). Zbog toga difuzioni koeficijenti mereni u našem istraživanju kod ispitivane grupe su nešto viši u odnosu na difuzione koeficijentne drugih studija, jer smo mi merili u ranoj fazi kada još nije dolazilo do fokalne fibroze pankreatičnih lobula, koja se prema eksperimentalnim studijama javlja nakon 120 sati od indukcije akutnog pankreatitisa. Druge studije su pokazale da etiološki činilac je bitan za lokalizaciju ranih znaka akutnog pankreatitisa. Kod bilijarnog obstruktivnog pankreatitisa dokazano je da prvenstveno dolazi do disrupcije integriteta duktula i ekstravazacije enzima u periduktalni parenhim koji dovodi do oštećenja

bazalne membrane acinarnih ćelija. Druga teorija govori da dolazi do perilobularne disrupcije izlivanja enzima i kompromitacije vaskularnog sistema (113).

ROC analizom (*receive operating analysis*) dobili smo da je prelomna tačka difuzionog koeficijenta za dijagnostikovanje akutnog pankreatitisa  $1,77 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$  sa specifičnošću od 91.5% i senzitivnošću 70%. To znači da kod pacijenata kod kojih dobijemo vrednost difuzionog koeficijenta ispod  $1,77 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$  da se sa velikom sigurnošću može reći da se radi o akutnom pankreatitisu, jer specifičnost je direktan pokazatelj koji tvrdi da bolest postoji. Mali broj autora je objavio njihove prelomne tačke difuzionog koeficijenta, jer se uglavnom radilo o pojedinačnim slučajevima dijagnostikovanja akutnog pankreatitisa difuzionom sekvencom. *Hocaglou* i saradnici su dobili specifičnost i senzitivnost studije manju od naše 72%, najverovatnije jer se radilo o manjem broju ispitanika nego u našoj studiji (107). *Tomas* i saradnici su dobili prelomnu tačku difuzionog koeficijenta  $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ , sa specifičnošću od 87% i senzitivnošću od 93%. Već smo naveli da smo dobili nešto drugačije rezultate, jer je histološka građa pankreasa drugačija u odnosu na regiju, prvenstveno zbog različite zastupljenosti acinarnih ćelija u odnosu na regiju, i njihov različit volumen (81). Samim tim i prelomna tačka difuzionog koeficijenta je nešto niža u odnosu na našu. *Tertulino* i saradnici su dobili prelomnu tačku za dijagnostikovanje akutnog pankreatitisa  $1.58 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ , sa specifičnošću od 92% i senzitivnošću od 100% (111). Poredeći difuzione koeficijente i prelomne tačke sa rezultatima iz svetske literature uvideli smo da smo u našem istraživanju dobili nešto više vrednosti ADC koeficijenta. Ali prema podacima iz literature difuzioni koeficijent se normalizuje tj vraća urednoj vrednosti normalnog zdravog parenhima pankreasa nakon 7-10 dana, što objašnjava više vrednosti ADC koeficijenta drugih studija, jer kao što smo napomenuli, mi smo vršili pregled u prva 72 sata, kada je inflamacija bila najjače izražena, tj najviše izražena restrikcija difuzije (108). Specifičnost i senzitivnost dijagnoze akutnog pankreatitisa nativnim studijama kompjuterizovanom tomografijom je 83% senzitivnost i 94% specifičnost. Iz ovoga proizilazi da je ipak difuziona sekvenca nuklearne magnetne rezonance specifičnija i senzitivnija za dijagnozu akutnog pankreatitisa u odnosu na pregled kompjuterizovanom tomografijom u nativnim studijama (114).

Kao što smo poredili difuzione koeficijente kod zdravih ispitanika u odnosu na pol, hteli smo da vidimo da li postoje razlike difuzionih koeficijenata kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na pol i godine. U ispitivanoj grupi bilo je ukupno 60% pacijenata

muškog i 40% pacijenata ženskog pola, što je u skladu sa literaturnim podacima o zastupljenosti pankreatitisa u odnosu na pol (81, 106, 107, 108). Statističkom obradom smo dobili da postoje značajne razlike difuzionog koeficijenta u odnosu na pol, odnosno nešto viši je bio u korist ženskog pola  $1,64 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$  u odnosu na muški gde je izmerena vrednost  $1,52 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ . U nama dostupnoj literaturi nismo našli istraživanja gde se vršilo poređenje difuzionog koeficijenta u odnosu na pol kod akutnih pankreatitisa, ali možemo da pretpostavimo da kao što se u zdravoj populaciji histološki razlikuje građa pankreasa u odnosu na pol, tako i u slučaju akutnog pankreatitisa se očekuje ta razlika (97). Sa starenjem menja se i morfološka građa parenhima pankreasa i to izraženije kod muškog pola. Smatra se da je različit odnos mast/parenhim pankreasa u odnosu na pol (96). Kod muškaraca dolazi do porasta depozita masti sa godinama i to najviše od 40-te do 70 te godine, dok kod žena inkluzija masti u parenhimu se odvija do 20 te godine i ostaje takav do kraja života. Sa starenjem pored inkluzije masti dolazi i do veće inkluzije fibroze parenhima, kako intralobularne tako i periduktane i lobulacije parenhima, gubitka acinarnih ćelija i poremećaja odnosa mast/parenhim. Iz ovoga prizilazi da se menja odnos intracelularnog i ekstracelularnog prostora, pa samim tim se razlikuje i difuzioni koeficijent kod pacijenata muškog i ženskog pola. Pacijenti muškog pola imaju veći telesni indeks (BMI) što utiče i na volumen pankreasa, odnosno da veći BMI uzrokuje veći volumen tkiva pankreasa, ali ne u korist parenhima nego u korist masti, dok kod ženske populacije taj uticaj se ne beleži, te zbog toga je niži difuzioni koeficijent kod pacijenata muškog pola (97).

Poredeći difuzione koeficijente kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na godine od 30 do 60 i preko 60 godina, smo dobili da se statistički razlikuje difuzioni koeficijent kod obe grupe. U nama dostupnoj literaturi nismo uočili da je neko vršio istraživanje difuzionih koeficijenata kod akutnog pankreatitisa u odnosu na starosnu dob. U svetskoj literaturi se navodi da se najveće morfološke promene parenhima pankreasa dešavaju između 30-60 godina (102). Sa starenjem dolazi do smanjenja anteroposteriornog dijametra, masne atrofije, inkluzije fibroze u parenhim i lobulacije parenhima pankreasa, što sve utiče i na difuziju pankreasa. Anteroposteriorni dijametar se progresivno smanjuje sa porastom godina, zbog povećane inkluzije fibroznog tkiva i gubitka acinarnih ćelija pankreasa, što rezultuje atrofijom. Takođe lobulacija se povećava sa porastom godina na sličan način kao i anteroposteriorni dijametar ujed pojačanja fibroze i inkluzije masnog tkiva u parenhim pankreasa (103). Takođe i smo dobili da postoji jaka linearna negativna povezanost između difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim

pankreatitisom i godina, dok tu vezu nismo uočili u odnosu na pol te indirektno možemo da zaključimo da na difuzioni koeficijent, a samim tim i na težinu akutnog pankreatitisa više značaja ima da li je pacijent stariji ili mlađe životne dobi, nego da li je muškog ili ženskog pola.

U svetskoj literaturi navodi se da je najčešći uzrok akutnog pankreatitisa opstrukcija žučnih vodova (36%), zatim sledi abuzus alkoholom (34%), a nakon toga ostali uzročnici kao što je diabetes, hiperkalcemija, anatomske anomalije u prvom redu pancreas divisum (114). Naše istraživanje se delimično slaže sa podacima iz svetske literature u smislu da je na prvom mestu uzročnik bio bilijarna opstruktivna bolest, sa zastupljenošću preko 60% ispitivane grupe, ali na drugom mestu su se našli pacijenti sa diabetes mellitusom u procentu preko 20%. To se može objasniti podnebljem, kulturom ishrane i geografskim poreklom pacijenata. Prema izvoru IZJZS Batut iz 2010 godine od diabetesa u Srbiji boluje približno 600.000 osoba, odnosno preko 8% celokupne populacije RS. Prevalenca raste sa godinama tako da više od polovine obolelih od diabetesa su starosti preko 65 godina (116). Iz ovog podatka možemo indirektno da zaključimo zbog čega u našem istraživanju ima toliko pacijenata sa diabetes mellitusom.

U našoj studiji od 30 pacijenata sa akutnim pankreatitisom, 18 pacijenata je imalo bilijarni opstruktivni pankreatitis, dok kod 12 pacijenata uzrok akutnog pankreatitisa je bio drugi a najzastupljeniji među njima uzročnik je diabetes melitus. Poredeći difuzione koeficijente kod pacijenata sa bilijarnim opstruktivnim pankreatitisom i diabetes melitusom, uvdeli smo da je niži ADC koeficijent kod pacijenata druge grupe (srednja vrednost ADC koeficijenta kod pacijenata sa konkrementom je  $1,62 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ , dok kod diabetes melitusa  $1,29 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ ). Rađeno je ispitivanje uticaja konkrementa i diabetesa na difuzioni koeficijent i dobili smo da je jaka linearna korelacija između diabetesa i ADC koeficijenta, a najjače izraženo u sinergiji sa konkrementima. Što znači da pacijenti koji imaju diabetes melitus i kalkuluse u žučnim vodovima, imaju lošiju prognozu nego ostali pacijenti. Ovakva vrsta istraživanja koja pokazuje zavisnot difuzionog koeficijenta u odnosu na etiološke činioce koji su doveli do nastanka akutnog pankreatitisa nije rađena u svetu. *Davison* saradnici su istraživali promene koje diabetes melitus dovodi na prehim pankreasa. Prvenstveno to se odnosi na promene Langerhansovih ćelija, gde usled metaboličkog poremećaja šećera dolazi do fibrolize ćelija, što se u literaturi zove još i intransularna skleroza, a u kasnijim stadijumima javlja se i hijalina degeneracija. Nakon ovih promena dolazi do se hipertrofije Langerhansovih ćelija, ali se menja i njihov uobičajen

morfološki oblik, one postaju fragilne i usled ruptore ćelijske membrane dolazi do nastanka pankreatitisa (117).

Istraživanje patofiziologije bilijarnog opstruktivnog pankreatitisa traje više od pola veka. Najvažnije teorije koje su se smenjivale tokom godina su: bilijarno-pankreatična staza, pankreatična autodigestija, teorija migracije kalkulusa iz holeciste, teorija enzimske aktivacije, pankreatična acinarna apoptoza i mnoge druge. Svima je zajedničko da je to proces koji za kratko vreme –tačnije 6 sati od nastanka staze dovodi do aktivacije intracelularnog kalcijuma, koji dalje pokreće kaskadu aktivacije pankreasnih enzima, što dovodi do disrupcije ćelijske membrane i razvoj akutnog pankreatitisa (112). Iz ovoga proizilazi da metabolički poremećaji tokom diabetes mellitusa se odvijaju sporo ali dugotrajno deluju na Langrehansove ćelije pankreasa, dovodeći do morfoloških i funkcionalnih promena egzokrinog pankreasa, dok bilijarna staza je laički rečeno eksplozivan proces, koja za kratko vreme razara acinarne ćelije. Zbog toga ova dva mehanizma udružena sa jedne strane morfološki izmenjene acinarne ćelije usled diabetesa i bilijarna staza i aktivacija tripsinogena, imaju goru prognozu što smo dobili u rezultatima ROC analize, nego svaki činilac pojedinačno.

## 6. ZAKLJUČAK

1. Difuziona sekvenca magnetne rezonance je dovoljno senzitivna i specifična za dijagnostikovanje promena kod akutnog pankreatitisa.
2. Ispitivanjem difuzionog koeficijenta između ispitanika sa urednim parenhimom pankreasa i pacijenata sa akutnim pankreatitisom smo dobili statistički značajne razlike i niži difuzioni koeficijent ispitivane grupe.
3. Postoje značajne razlike difuzionog koeficijenta kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom u odnosu na pol i godine, u korist ženskog pola.
4. Vrednost difuzionog koeficijenta opada sa starenjem i to najizraženije od 30-60 godine.
5. Prelomna tačka difuzionog koeficijenta dobijena ROC analizom je  $1,77 \times 10^{-3} \text{ mm/s}^2$ .

## 7. LITERATURA

1. Stanković M. Pancreatitis acuta. U: Stankovic M. urednik. Hirurgija pankreasa: zbornik radova X naučnog sastanka hirurga SR Srbije; Niš: Hiruška klinika; 1987. str. 179-202.
2. Sbarounis CN. Did Alexander the Great die of acute pancreatitis? *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:294.
3. Leach SD, Gorelick FS, Modlin IM. Acute pancreatitis at its centenary: the contribution of Reginald Fitz. *Ann Surg.* 1990; 212:109-22.
4. Chiari H. Uber die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. *Z Heilk.* 1896;17:69-96.
5. Peter B, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson D, Sarr M, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62:102-11. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779.
6. Beger HG, Buchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and post-operative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg.* 1988;75:207-32.
7. Bradley EL III, Allen KA. Prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1991;161:19-25.
8. Rabi I, Zacharias J, Millman S, Kusch P. A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Phys Rev.* 1938;53(4):318-27.
9. Haner RL, Keifer PA. Flow Probes for NMR Spectroscopy. *eMag Res, Online [Internet]. [cited2009Dec15]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470034590.emrstm1085/abstract> doi:10.1002/9780470034590.emrstm1085. updating 10.01.2016.*

10. Nobelprize.org [homepage on the Internet]. Stockholm: Nobel Media AB; [cited 2014. 2.26]. Paul C. Lauterbur – Biographical; [one screen]. Available from: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2003/lauterbur-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/lauterbur-bio.html) updating 10.01.2016.
11. Damadian RV, Goldsmith M, Minkoff L. NMR in cancer: XVI. FONAR image of the live human body. *Physiol Chem Phys.* 1977;9(1):97-100.
12. Wikipedia [homepage on the Internet]. FL: Wikimedia Foundation, Inc. [cited 2017 Apr 26]. Nuclear magnetic resonance; [one screen]. Available from:// [wikipedia.org/wiki/Nuclear\\_magnetic\\_resonance](http://wikipedia.org/wiki/Nuclear_magnetic_resonance) updating 11.01.2016.
13. Patz S. Basic physics of nuclear magnetic resonance. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1986;8(5-6):225-37.
14. Pancreapedia [homepage on the Internet]. Michigan: American Pancreatic Association. [updated 2014 Mar 21; cited 2015 Dec 21]. Longnecker D. Anatomy and histology of the pancreas; [one screen]. Available from: <https://www.pancreapedia.org/reviews/anatomy-and-histology-of-pancreas>
15. Gray H, Lewis WH, editors. *Gray's Anatomy of the Human Body.* 20th ed. New York, NY: Bartleby.com; 2000.
16. Kimura W, Nagai H. Study of surgical anatomy for duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Ann Surg.* 1995;221(4):359-63.
17. Bertelli E, Di Gregorio F, Bertelli L, Orazioli D, Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. IV. The anterior inferior and posterior pancreaticoduodenal aa., and minor sources of blood supply for the head of the pancreas. An anatomical review and radiologic study. *Surg Radiol Anat.* 1997;19(4):203-12.
18. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012;262(3):751-64.
19. Tenner S, Baillie J, De Witt J, Vege SS, American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400-15.
20. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(12):1098-103.

21. Van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ahmed Ali U, Schrijver AM, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-63.
22. Perez A, Whang EE, Brooks DC, Moore FD Jr, Hughes MD, Sica GT, et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas*. 2002;25(3):229-33.
23. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
24. Meng-Tao Zhou, Cheng-Shui Chen, Bi-Cheng Chen, Qi-Yu Zhang, Roland Andersson. Acute lung injury ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol*. 2010;16(17):2094-9.
25. Hung-Yuan Lin, Jiun-I Lai, Yi-Chun Lai, Po-Chou Lin, Gau-Jun Tang. Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study. *Ups J Med Sci*. 2011 May; 116(2):155-9.
26. Lankisch PG, Assmus C, Lehnick D, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Acute pancreatitis: does gender matter? *Dig Dis Sci*. 2001;46(11):2470-4.
27. Gullo I, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24(3):223-7.
28. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(2):97–103.
29. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: an evidence based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;101:454-76.
30. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2134-9.
31. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996;13(4):356-71.
32. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(12):2134-9.
33. Tandon M, Topazian M. Endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):705-9.

34. Schmidt J, Klar E. Etiology and pathophysiology of acute pancreatitis. *Ther Umsch.* 1996;53(5):322-32.
35. Klar E. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis. *Helv Chir Acta.* 1992;59(1):7-16.
36. Wang G, Li Y, Zhou Z, Wang C, Meng W. Integrity of the pancreatic duct-acinar system in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9(3):242-7.
37. Baltazar EJ. Acute pancreatitis: assesment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223(3):603-13.
38. Freeny PC. Incremental dynamic bolus computed thomography of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol.* 1993;13(3):147-58.
39. Pancreas club [homepage on the Internet]. Los Angeles: The group; [posted 2008 Apr 9; cited 2015 Dec]. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Available from: [http://www.pancreasclub.com/resources/Atlanta Classification](http://www.pancreasclub.com/resources/Atlanta%20Classification)
40. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012;262(3):751-64.
41. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Extrapancreatic necrotizing pancreatitis with viable pancreas: a previously underappreciated entity. *J Am Coll Surg.* 1999;188(6):643-8.
42. Ashley SW, Perez A, Pierce EA, Brooks DC, Moore FD Jr, Whang EE, et al. Necrotizing pancreatitis: contemporary analysis of 99 consecutive cases. *Ann Surg.* 2001;234(4):572-80.
43. Sndrasegaran K, Tann M, Jennings SG, Maglinte DD, Peter SD, Sherman S, et al. Disconnection of the pancreatic duct: an important but overlooked complication of severe acute pancreatitis. *Radiographics.* 2007;27(5):1389-400.
44. Lenhart DK, Balthazar EJ. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:643-9.
45. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:1211-27.
46. Balthazar EJ. Complications of acute pancreatitis: clinical and CT evaluation. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:1211-27.
47. Siegelman SS, Copeland BE, Saba GP, Cameron JL, Sanders Zerhouni EA. CT of fluid collections associated with pancreatitis. *Am J Roentgenol.* 1980;134:1121-32.

48. Casado D, Sabater L, Calvete J, Mayordomo E, Aparisi L, Sastre J, et al. Multiple intrahepatic pseudocysts in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(34):4655-7.
49. Bardia A, Stoikes N, Wilkinson NW. Mediastinal pancreatic pseudocyst with acute airway obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:146-50.
50. Cha SW, Kim SH, Lee HI, Yun Jung Lee, Hyeon Woong Yang, Sung Hee Jung, et al. Pancreatic pseudocyst filled with semisolid lipids mimicking solid mass on endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2010;16(8):1034-8.
51. Bruge W. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Aug;6(4):375-88.
52. Piyush O Somani, Samit S Jain, Dharmesh K Shah, Amol A Khot, Pravin M Rathi. Uncomplicated spontaneous rupture of pancreatic pseudocyst into stomach: A case report . *World J Gastrointest Endosc*. 2013 Sep 16;5(9):461-4.
53. Khana A, Satyendra K, Kummur P. Pancreatic Pseudocyst: Therapeutic Dilemma. *Int J Inflam*. 2012;2012:[7 pages]. Article ID 279476.
54. Bharwani N, Patel S, Prabhudesai S, Fotheringham T, Power N. Acute pancreatitis: the role of imaging in diagnosis and management. *Clin Radiol*. 2011;66:164-75.
55. Cunha EF, Rocha Mde S, Pereira FP, Blasbalg R, Baroni RH. Walled-off pancreatic necrosis and other current concepts in the radiological assessment of acute pancreatitis. *Radiol Bras*. 2014;47(3):165-75.
56. O'Connor OJ, McWilliams S, Maher MM. Imaging of acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:221-2.
57. Miller FH, Keppke AL, Dalal K, Ly JN, Kamler VA, Sica GT. MRI of pancreatitis and its complications: part 1, acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183:1637-44.
58. Vinod KV, Arun K, Nisar KK, Dutta TK. Inferior vena caval thrombosis: a rare complication of acute pancreatitis. *J Assoc Physicians India*. 2014 May;62(5):430-2.
59. Ma SK, Kim SW, Kim NH, Choi KC. Renal vein and inferior vena cava thrombosis associated with acute pancreatitis. *Nephron*. 2002 Oct;92(2):475-7.
60. Thajudeen B, Budhiraja P, Bracamonte ER. Bilateral renal artery thrombosis secondary to acute necrotizing pancreatitis. *Clin Kidney J*. 2013;6(5):503-6.

61. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, van Es WH, Gooszen HG, van Leeuwen MS. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(5):371-83.
62. Woodard S, Kelvin F, Rice R, Thompson WM. Pancreatic abscess: Importance of conventional radiology. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;136(5):871-8.
63. Burrell MI, Avella J, Spiro HM, Taylor KJ. Diagnostic imaging procedures in acute pancreatitis. Comparison of ultrasound, intravenous cholangiography, and oral cholecystography. *JAMA*. 1979 Jul 27;242(4):342-3.
64. Tchelepi H, Ralls P. Ultrasound of Acute Pancreatitis. *Ultrasound Clin*. 2007;2(3):415-2.
65. Sirli R, Sporea I. Ultrasound examination of the normal pancreas. *Med Ultrason*. 2010;12(1):62-5.
66. Hecht S, Henry G. Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2007 Aug;22(3):115-21.
67. Ozcaglayan O, Halefoglu AM, Ozcaglayan T, Sumbul HA. Ultrasonographic diagnosis of acute pancreatitis caused by ruptured hydatid disease to the biliary system. *JBR-BTR*. 2014;97(1):33-5.
68. Barge J, Lopera J. Vascular Complications of Pancreatitis: Role of Interventional Therapy. *Korean J Radiol*. 2012;13(Suppl 1):S45-55.
69. Neoptolemos JP, Hall AW, Finlay DF, Berry JM, Carr-Locke DL, Fossard DP. The urgent diagnosis of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three methods. *Br J Surg*. 1984;71(3):230-3.
70. Clavien P, Hauser H, Meyer P, Rohner A. Value of contrast-enhanced computerized tomography in the early diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. A prospective study of 202 patients. *Am J Surg*. 1988;153(3):457-66.
71. Balthazar E, Robinson L, Megibow J, Ranson H. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174(2):331-6.
72. Frank H, Miller A, Keppke L. MRI of pancreatitis and its complication. *American J Radiol*. 2004; 183:66.
73. Vergel YB, Chilcott J, Kaltenthaler E, Walters J, Blakeborough A, Thomas S. Economic evaluation of MR cholangiopancreatography compared to diagnostic ERCP for the investigation of biliary tree obstruction. *Int J Surg*. 2006;4(1):12-9.

74. Bollen T, van Santvoort H, Besselink M, van Es W, Gooszen H, van Leeuwen M. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007;28(5):371-83.
75. Koh D, Collins D. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(2):1622-35.
76. Gillard J, Waldman A, Barker P. *Clinical MR Neuroimaging, Diffusion, Perfusion and Spectroscopy*. New York: Cambridge University Press; 2005.
77. Fattahi R, Balci C, Perman W, Hsueh E, Alkaade S, Havlioglu N, Burton FR. Pancreatic diffusion-weighted imaging (DWI): comparison between mass-forming focal pancreatitis (FP), pancreatic cancer (PC), and normal pancreas. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(2):350-6.
78. Helenius J, Soinne L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmäki A, Kaste M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(2):194-9.
79. Shinya S, Sasaki T, Nakagawa Y, Guiquing Z, Yamamoto F, Yamashita Y. Acute pancreatitis successfully diagnosed by diffusion-weighted imaging: A case report. *World J Gastroenterol*. 2008;14(35):5478-80.
80. Idil T, Hasan A, Kerim B, Baki H. Diagnosis of acute pancreatitis by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Turkish Journal of Surgery*. 2013; 5505-5510
81. Thomas S, Kayhan A, Lakadamyali H, Oto A. Diffusion MRI of acute pancreatitis and comparison with normal individuals using ADC values. *Emerg Radiol*. 2012;19(4):383-6.
82. Carmona-Sánchez R, Uscanga L, Bezaury-Rivas P, Robles-Díaz G, Suazo-Barahona J, Vargas-Vorácková F. Potential harmful effect of iodinated intravenous contrast medium on the clinical course of mild acute pancreatitis. *Arch Surg*. 2000;135(11):1280-4.
83. Lee S, Byun J, Park B, Park S, Kim N, Park B, Kim J, Lee M. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pancreas: usefulness in characterizing solid pancreatic masses. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28(4):928-36.
84. Takeuchi M, Matsuzaki K, Kubo H, Nishitani H. High-b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreatic cancer and mass-forming chronic pancreatitis: preliminary results. *Acta Radiol*. 2008;49(4):383-6.
85. Yadav D, Lowenfels A. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61.

86. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health [monograph on the Internet]. Geneva: WHO Press; 2011 [cited 2016 Oct 11]. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/index.html).
87. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*. 2002 Nov; 25(4):411-2.
88. Xiao B, Zhang XM. Magnetic resonance imaging for acute pancreatitis. *World J Radiol*. 2010;2(8):298-308.
89. Amano Y, Oishi T, Takahashi M, Kumazaki T. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis. *Abdom Imaging*. 2001;26(1):59-63.
90. Kim YK, Ko SW, Kim CS, Hwang SB. Effectiveness of MR imaging for diagnosing the mild forms of acute pancreatitis: comparison with MDCT. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24(6):1342-9.
91. Qayyum A. Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics*. 2009;29:1797-810.
92. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6):1622-35.
93. Yao XZ, Kuang T, Wu L, Feng H, Liu H, Cheng WZ, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI acquisition techniques for normal pancreas at 3.0 Tesla. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20:368-73.
94. In't Veld P, Marichal M. Microscopic anatomy of the human islet of Langerhans. *Adv Exp Med Biol*. 2010;654:1-19.
95. Schoennagel BP, Habermann CR, Roesch M, Hahne JD, Arndt C, Kleibeler L, et al. Diffusion-Weighted Imaging of the Healthy Pancreas: Apparent Diffusion Coefficient Values of the Normal Head, Body, and Tail Calculated from Different Sets of b-Values. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(4):861-5.
96. Herrmann J, Schoennagel B, Roesch M, Busch J, Derlin T, Doh L, et al. Diffusion-Weighted Imaging of the Healthy Pancreas: ADC Values Are Age and Gender Dependent. *J Magn Reson Imaging*. 2013;37(4):886-91.
97. Ogiu N, Nakamura Y, Ijiri I, Hiraiwa K, Ogiu T. A statistical analysis of the internal organ weights of normal Japanese people. *Health Phys*. 1997;72(3):368-83.

98. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-42.
99. Heuck A, Maubach PA, Reiser M, Feuerbach S, Allgayer B, Lukas P, Kahn T. Age-related morphology of the normal pancreas on computed tomography. *Gastrointest Radiol.* 1987;12(1):18-22.
100. Glaser J, Stienecker K. Pancreas and Aging: A Study Using Ultrasonography. *Gerontology.* 2000;46(2):93-6.
101. Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, Randjic K, Saranovic D. CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat.* 2012;34(9):811-7.
102. Ma C, Pan CS, Zhang HG, Wang H, Wang J, Chen SY, et al. Diffusion-weighted MRI of the normal adult pancreas: The effect of age on apparent diffusion coefficient values. *Clin Radiol.* 2013;68(10):e532-7.
103. Sato N, Yamaguchi K, Yokohata K, Shimizu S, Chijiwa K, Tanaka M. Long-term morphological changes of remnant pancreas and biliary tree after pancreatoduodenectomy on CT. *Int Surg.* 1998 Apr-Jun;83(2):136-40.
104. Leung PS, Ip SP. Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006;38(7):1024-30.
105. Hagman P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding Diffusion MR Imaging Techniques: From Scalar Diffusion-weighted Imaging to Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Radiographics.* 2006;26(Suppl 1):S205-23.
106. Akisik MF, Sandrasegaran K, Jennings SG, Aisen AM, Lin C, Sherman S, et al. Diagnosis of chronic pancreatitis by using apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T MR following secretin stimulation. *Radiology.* 2009;252(2):418-25.
107. Hocaoglu E, Aksoy S, Akarsu C, Kones O, Inci E, Alis H. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of mild acute pancreatitis. *Clin Imaging.* 2015;39(3):463-7.

108. Balci NC, Momtahan AJ, Akduman EI, Alkaade S, Bilgin M, Burton FR. Diffusion weighted MRI of the pancreas: correlation with secretin endoscopic pancreatic function test (ePFT). *Acad Radiol*. 2008;15(10):1264-8.
109. Kaska M, Pospíšilová B, Slízová D. Pathomorphological changes in microcirculation of pancreas during experimental acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(36):1570-4.
110. Ionescu-Tirgoviste C, Gagniuc P, Gubceac E, Mardare L, Popescu I, Dima S, Militaru M. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci Rep*. 2015;5:[14 pages]. Epub 2015 Sep 29. DOI: 10.1038/srep14634.
111. de Freitas Tertulino F, Schraibman V, Ardengh JC, do Espírito-Santo DC, Ajzen SA, Torrez FR, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging indicates the severity of acute pancreatitis. *Abdom Imaging*. 2015;40(2):265-71.
112. Kudari A, Wig J, Vaiphei K, Kochhar R, Majumdar S, Gupta R, et al. Histopathological Sequential Changes Sodium Taurocholate-Induced Acute Pancreatitis. *JOP*. 2007;8(5):564-72.
113. Steer M, Saluja A. Experimental acute pancreatitis: studies of the early events that lead to cell injury. In: Go VL, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, editors. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p. 489-500.
114. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3): 715-23.
115. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar28;15(12):1427-30.
116. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji 2010 [monograph on the Internet]. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"; 2010 [cited 2016 Nov 27]. Available from: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/Registar%20za%20dijabetes%20u%20Srbiji%202010.pdf>.
117. Davison LJ. Diabetes mellitus and pancreatitis--cause or effect? *J Small Anim Pract*. 2015;56(1):50-9.

