

Akut pancreatitis - szívműtétek szövődménye?

Kovács Judit¹, Jung János², Gurzu Simona², Azamfirei Leonard¹, Copotoiu Sanda-Maria¹, Copotoiu Ruxandra¹, Szederjesi János¹, Mezei Tibor², Balos Sorin³, Suciu Horatiu³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Intenzív Terápiás Tanszék, ²Patológiai Tanszék, ³Marosvásárhelyi Szív- és Érbetegségek Klinika

Pancreatită acută - complicația chirurgiei cardiace?

Pancreatita acută cauzată de activarea enzimatică, se poate dezvolta și după intervenții chirurgicale majore și diverse forme de șoc. Scopul lucrării a fost studierea incidenței și a factorilor de risc ai pancreatitei acute după intervenții chirurgicale cardiace. Am efectuat un studiu retrospectiv care a cuprins pacienții operați pe cord deschis la IUBCVT Tg-Mureș, cuprinzând perioada 2004-2009. Am urmărit evoluția postoperatorie a 4612 pacienți, iar la cei decedați s-a efectuat examinarea histopatologică a pancreasului. Din 97 cazuri autopsiate, la 16 am constatat leziuni pancreatice necrotico-hemoragice. Niciun pacient nu a prezentat semne clinice sugestive pentru pancreatită acută. Toți au avut debit cardiac scăzut și au primit doze mari de vasoconstrictoare, care au agravat hipoperfuzia splanhnică. Pancreatita acută este o complicație rară a chirurgiei cardiace, sporește mortalitatea postoperatorie, de aceea este nevoie de o abordare mai temeinică a pacienților cu risc crescut, pentru a depista și trata leziunile pancreatice.

Cuvinte cheie: pancreatită necrotico-hemoragică, chirurgie cardiacă, hipoperfuzie splanhnică, examinări histopatologice

Acute pancreatitis - complication of cardiac surgery?

Acute pancreatitis, usually caused by enzyme activation, can develop after major surgery and various forms of shock. The aim of this study was to evaluate the incidence and risk factors of acute pancreatitis after cardiac surgery. We performed a retrospective study which included patients who underwent cardiac surgery at IUBCVT Targu-Mures from 2004 to 2009. We evaluated the postoperative evolution of 4612 patients; in those who died we performed also the histopathological examination of the pancreas. Out of 97 autopsied cases, we found hemorrhagic necrotizing pancreatic lesions in 16. None of the patients showed clinical signs suggestive for acute pancreatitis. All of them had low cardiac output and received large doses of vasoconstrictors, which worsened the splanchnic hypoperfusion. Acute pancreatitis is a rare complication of cardiac surgery, but may increase the postoperative mortality, and a more aggressive approach of high-risk patients is necessary in order to detect and treat any pancreatic lesions.

Key words: hemorrhagic necrotizing pancreatitis, cardiac surgery, splanchnic hypoperfusion, histopathological examinations

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (3): 171-175

www.orvtudert.ro

Az akut pancreatitis nyitott szívműtétek után ritkán jelentkező szövődmény, incidenciája 0,12-5,2% között van [2, 11], mortalitása viszont magas: 32-80% [12]. A különböző szakirodalmi adatok közötti nagy eltérések valószínűleg annak tulajdoníthatók, hogy a heveny hasnyálmirigy-gyulladás diagnózisa szívműtétek után rendkívül nehézkes, a klinikai tünetek elmosódtak, a rutinszerűen vizsgált amiláz-szint meglehetősen lehet (nem specifikus, felezési ideje rövid, emiatt gyorsan csökken a szintje), a frissen műtött betegek komputertomográfiás kivizsgálása sokszor nem kivitelezhető, ugyanis a hemodinamikailag instabil beteg nem szállítható.

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás etiológiájában számtalan tényező szerepelhet, leggyakrabban ezen tényezők közül egyszerre több is kimutatható. A leggyakoribb oka az epekövesség és az alkoholfogyasztás, de az alacsony szívperctérfogot, sokkos állapotok (kardiogén sokk, ritkábban haemorrhagiás vagy septicus sokk), fertőzések, általános gyulladásos folyamatok, vasoconstrictor hatású (adrenalin, noradrenalin) és egyéb, szívműtétek után gyakran használt gyógyszerek (ceftriaxon, furosemid, kalcium, morfin és szintetikus származékai, szalicilátok) is képesek az akut pancreatitis kiváltására [9, 15, 1].

Az akut nekrotizáló pancreatitis patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. A betegség lényege a mirigyállomány önmegsejtődése, melynek feltételezett oka az emésztőnedveknek a mirigyállományban való aktiválódása. Az önmegsejtődés elindításában valószínűleg a sejtmembrán károsodása a kiinduló pont. Sokkos állapotokban a splanchnikus erek fokozott spasmusa, a kapilláris stasis és a kapilláris permeabilitás növekedése felelős a hasnyálmirigy ischaemiás sérüléséért. Általános gyulladásos folyamatokban, fertőzésekben a felszabaduló citokinek (TNF, interleukin-1, 6, 8), arachidonsav-metabolitok, proteolitikus és lipolitikus enzimek, szabad oxigén-gyökök változásokat idéznek elő a pancreas mikrocirkulációjában és trombozist vagy bevérvéseket eredményeznek, melyek a hasnyálmirigy nekrozisát okozzák. A különböző, hasnyálmirigy-gyulladás kiváltásában szerepet játszó gyógyszerek szintén a mikrocirkulációban előidézett változásokkal képesek akut pancreatitist indukálni [16, 19].

A nekrotizált sejtekből toxikus szabad oxigén-gyökök szabadulnak fel, melyek fokozzák a szöveti károsodást és elősegítik a monocyták, macrophágok, neutrophil granulocyták aktivációját. E sejtek aktiválódása elindítja a gyulladásban szerepet játszó mediátorok (cytokinek, nitrogén-oxid, colonia stimulálók, vasoaktív anyagok) termelését, melyek a keringésbe jutva felelősek az egész szervezetet érintő gyulladásos folyamat és a különböző szerveket érintő működési zavarok kialakulásában [16, 19].

Dr. Kovács Judit

540311 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Aleea Carpati 45C/48

E-mail: juditkovacs2000@yahoo.com

A fentiekből kitűnik, hogy az akut pancreatitis nem csupán egy szerv lokális, gyulladásos folyamata, hanem az egész szervezetet érintő általános folyamat, mely súlyos esetekben számos életfontos szerv működését károsítva létrehozza a gyakran letális kimenetelű sokszervi elégtelenséget.

Tanulmányunk célja a szív-műtétek után jelentkező heveny hasnyálmirigy-gyulladás gyakoriságának felmérése, a rizikófaktorok kimutatása és a diagnosztikai lehetőségek tanulmányozása.

Anyag és módszer

Retrospektív klinikai/ patológiai vizsgálatot végeztünk a 2004-2009 közötti időszakban a Marosvásárhelyi Szív- és Érsebészeti Klinikán nyitott szív-műtéten átesett 4612 betegnél. Kerestük az akut pancreatitis előfordulását, klinikai jeleit, kórlefolyását. Kizártuk azon betegeket, akiknél a kórelőzményben akut vagy krónikus hasnyálmirigy-gyulladás szerepelt (3 eset). Azon betegeknél, akik műtét után meghaltak, követtük a hasnyálmirigy makroszkópos és mikroszkópos elváltozásait. A szövettani metszeteket hematoxin-eosinnal festettük és immunohisztokémiai vizsgálatokat is végeztünk, az alábbi antitesteket használva: a VEGF két klónját (VG1/165 izotípust és JH121/121 izotípust-LabVision) és HSP-70-et (Novocastra).

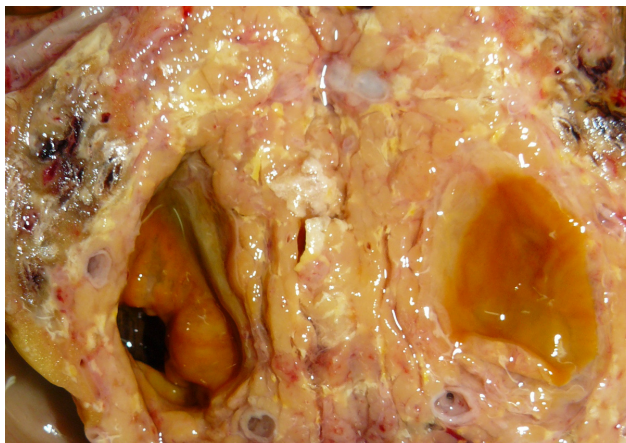
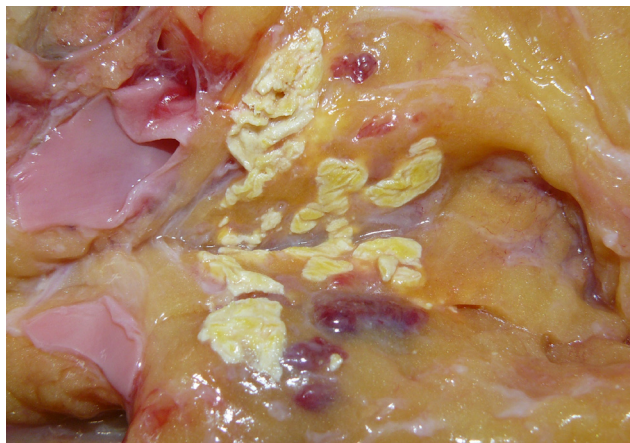
Eredmények, megbeszélés

A fent említett időszakban nyitott szív-műtétek után klinikailag mindössze 2 esetben merült fel a heveny hasnyálmirigy-gyulladás gyanúja a hasi fájdalmak jellege alapján, de mindkét esetben az általános sebészi konzílium

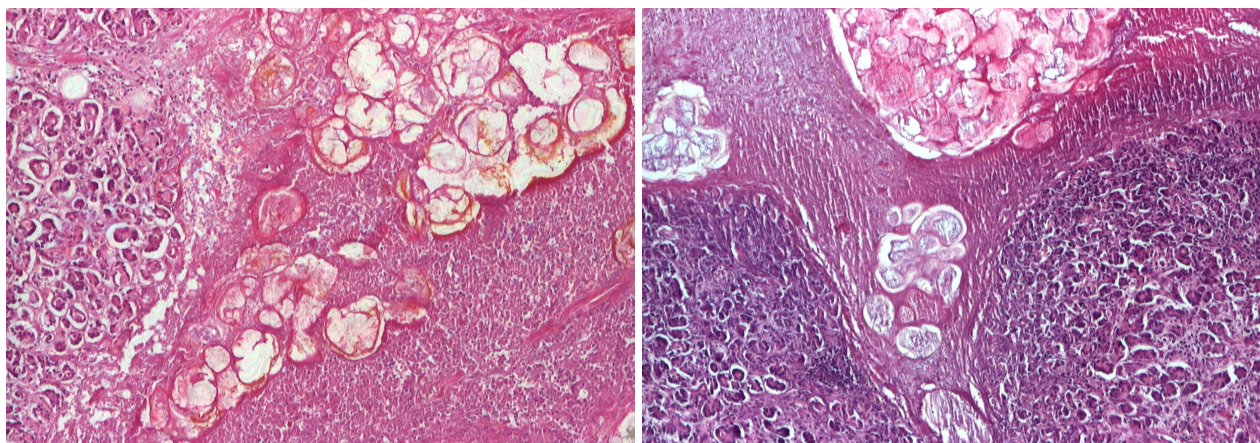
elvetette a diagnózist a negatív klinikai és laboratóriumi vizsgálatok (szérum és vizelet amiláz-szint) alapján. Ezzel szemben 97 boncolt esetből 16-nál (16,5%-ban) heveny, nekrotizáló-haemorrhagiás pancreatitist találtunk (lásd 1. és 2. ábra). Ez a 16 eset az összsívműtétek számához viszonyítva 0,35%-os incidenciát jelent, de ezt nem tekinthetjük a nyitott szív-műtétek után jelentkező akut pancreatitis valós gyakoriságának, ennél valószínűleg jóval több, nem diagnosztizált heveny hasnyálmirigy-gyulladás volt. A többszervi elégtelenség miatt meghalt 331 esetből mindössze 29,3%-ban történt boncolás, tehát pancreas-szövet vizsgálat.

Immunohisztokémiai vizsgálattal a VEGF-A és HSP70 fokozott expresszióját figyelhettük meg a hasnyálmirigyben. A VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor) expresszióját elsősorban a hypoxia magyarázza. Fontos szerepet játszik az angiogenesis elindításában, az endothel sejtek proliferációjának kiváltásában, szabályozó funkciót tölt be az új érhalózat kialakításában. Emellett fokozza a kapillárisok permeabilitását és vasodilatációt hoz létre, elősegítve az endothel sejtek migrációját és regenerációját [3, 4]. A HSP70 (Heat Shock Protein) gyulladáscsökkentő hatású, az antioxidánsok termelését aktiválja és szerepet játszik az ischaemia, reperfüziós sérülések, fertőzések, szepszis, gyógyszer-allergia elleni védelemben [20].

Azon betegeknél, akiknél pancreas nekrozist találtunk, újra átnéztük a klinikai és paraklinikai adatokat, hogy meghatározhassuk az elősegítő tényezőket. Bár a szakirodalmi adatok szerint a szív-műtétek szövődményeként jelentkező heveny hasnyálmirigy-gyulladás leginkább nőknel és időseknel alakul ki, tanulmányunkban a két nem eloszlása megegyező: a 16 esetből 8 férfi, 8 pedig nő volt, az átlagéletkor pedig $49,1 \pm 28,8$ év (3 hónap-75 év). Bár az átlagéletkor viszonylag alacsony, az akut pancreatitis az esetek egy harmadában 70 éves kor után alakult ki (lásd 3. ábra).



1. ábra. S.E., 56 éves nőbeteg, coronaria revascularisatio után. A pancreas metszlapján láthatóak a szürkésárga elhalt és a bevérzéses területek.



2. ábra. Mindkét metszeten látható a parenchima zsírnekrózisa, körülötte gyulladásos beszűrődéssel. Bal: PV, 37 éves férfi, aortadissectio miatt végzett aorta-rekonstrukció után (HE festés, 4x ob.). Jobb: TP, 4 éves, Fallot-tetralógia szekunder korrekciója után (HE festés, 4x ob.)

Azon betegeknél, akiknél hasnyálmirigy-léziókat találtunk, társbetegséggént gyakran szerepelt a diabetes mellitus (6 esetben) és a perifériás vascularis megbetegedés (3 páciensnél). Valószínű ezen esetekben az érbetegség okozta szűkületek elősegítették a hasnyálmirigy ischaemiás sérülését. Hasonló következtetésekre jutottak Khan és munkatársai is [8].

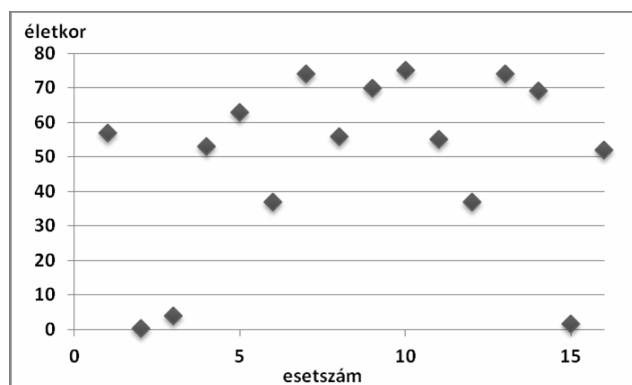
Két esetben coronaria revascularisatio, 3 betegnél billentyűcsere történt, 4 alkalommal veseszűtett fejlődési rendellenesség miatt került sor műtetre, 7 páciensnél pedig hosszantartó, nehéz műtétet végeztek (coronaria revascularisatio billentyűcserével, felszálló aorta dissectio miatt végzett aortareconstructio). Perez és mtsai [11] szerint heveny hasnyálmirigy-gyulladás főleg billentyűmegbetegedések miatt végzett műtétek után jelentkezik, a mi tanulmányunkban nem igazolódott be, jóval gyakrabban alakult ki komplex, elhúzódó szívűtétek után.

Az akut pancreatitis esetekben a cardiopulmonalis bypass időtartama megközelítőleg 1,5-ször hosszabb volt az egyéb esetek átlagához viszonyítva ($148,2 \pm 54,5$ perc vs.

$102,6 \pm 43,8$ perc). A cardiopulmonalis bypass alatt gyakori az alacsony középvérnyomás, ami szervi hipoperfúziót okozhat, illetve ezen időszak alatt a gyulladásos folyamatokban szerepet játszó mediátorok aktiválódnak és szabadulnak fel, melyek szintén pancreas sérülést okozhatnak. A szakirodalomban már a 120 percnél hosszabb extracorporeális keringést fontos elősegítő tényezőnek tartják a hasi szövődmények és a heveny hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásában [8], tanulmányunkban a 16-ból 6 betegnél ez az időtartam 120-180 perc között volt, 6 esetben pedig a 180 percet is meghaladta. Song és mtsai [18] viszont kimutatták, hogy nemcsak a cardiopulmonalis bypass segítségével műtött betegeknél alakulhat ki műtét után a hyperamylasaemia, hanem az extracorporeális készülék nélkül végzett coronaria revascularisatio után is. Ez azt jelenti, hogy a heveny hasnyálmirigy-gyulladás valószínűleg nem a cardiopulmonalis bypass alatt felszabaduló mediátorok okozta sérülések, hanem a hosszantartó műtétek után gyakori alacsony szívperctérfogat okozta pancreas ischaemia miatt alakul ki.

A műtét utáni első 24 órában 3 esetben haemodinamikai instabilitás miatt sebészi recorrectiot kellett végezni, ezekben az esetekben újra alkalmazták az extracorporeális keringést, 4 alkalommal pedig postoperatív vérzés, illetve pericardiális tamponád miatt kellett a betegeket újraoperálni. A korai reinterventiót Geissler és mtsai szintén rizikótényezőként jegyezték fel a gastrointestinalis szövődmények kialakulásában [5].

Mind a 16 beteg kórlefolyása már közvetlen a műtét utáni időszakban rendkívül súlyos volt. 15 páciensnél kialakult már az extracorporeális készülékről való leválaszkor az alacsony szívperctérfogat, amit nagy adagban használt inotrópiás és vasoconstrictor szerekekkel kezeltünk, 2 betegnél intraaortikus ballonpumpát is felvettünk. A nagy adagban használt szimpatomimetikus inotrópikumokról és vasoconstrictorokról köztudott,



3. ábra. A betegek életkorok szerinti eloszlása

hogy erőteljes splanchnicus vasoconstrictiót hoznak létre, ami természetesen súlyosbítja a hasi szerveknek az alacsony szívperctérfogat miatt már amúgy is rossz perfúzióját. Az intraaortikus ballonpumpa szintén elősegítő tényező lehet a hasi szövödmények kialakulásában, ugyanis csökkenti a hasi szervek vérellátását, különösen nem megfelelő behelyezés vagy túl nagy méret esetén [14].

Sokkos állapotokban a splanchnicus régió hipoperfúziója miatt a hasi szervek ischaemiás sérüléseket szenvedhetnek. A hasnyálmirigy fokozottan érzékeny az ischaemiás sérülésekkel szemben. Warshaw és Sakorafas tanulmányaikban 9-50%-os incidenciával találtak heveny hasnyálmirigy-gyulladásra jellemző szövettani elváltozásokat hypovolaemiás és kardiogén sokk után [21, 17]. Reilly és mtsai bizonyították a renin-angiotensin jelentőségét a pancreas erek szelektív vasoconstrictiójában, illetve a pancreas ischaemia kialakulásában [13]. Más szerzők szerint csak a 24 óránál hosszabb pancreas hipoperfúzió okoz klinikailag jelentős laesioakat, Hanumantharaya és mtsai kardiogén sokkos betegeknel az első 24 órában nem találtak pancreas laesióra utaló elváltozásokat, míg 24 óránál hosszabb hipoperfúzió esetén a hasnyálmirigy sérülések 19%-os gyakorisággal voltak jelen [7].

Az alacsony szívperctérfogat miatt gyakoriak voltak az egyéb szervek részéről kialakuló elégtelenségek/diszfunkciók: 14 betegnél légzési elégtelenség, 13 esetben veseelégtelenség, 12 alkalommal máj diszfunkció alakult ki a műtét utáni napokban. 8 betegnél disszeminált intravasculáris coagulopathiát is diagnosztizáltunk. Minden esetben a betegek eszméleti állapota fokozatosan romlott, metabolikus zavarok és fertőzések alakultak ki, a műtétet követő 5-56. napon bekövetkező halál oka a sokszervi elégtelenség volt. A sokszervi elégtelenség lehet a szívéletelenség okozta hipoperfúzió következménye, de okozhatják a heveny nekrotizáló pancreatitisben felszabaduló és keringésbe kerülő gyulladásos mediátorok is.

A veseelégtelen betegeknel 11 esetben a haemodialysis bevezetése előtt furosemid perfúzióval (5-10 mg/kg/nap) próbáltuk a beteg diuréziséét fokozni. A furosemid nagy adagban köztudottan heveny hasnyálmirigy-gyuladást válthat ki, különösen ha alkalmazása más rizikótényezőkkel párhuzamosan történik [1].

Mivel a páciensek állapota válságos volt, retrospektív nehéz definiálni pontosan mikor alakult ki a heveny hasnyálmirigy-gyulladás és ez mennyiben rontotta az amúgy is súlyos kórképet. Amit követni próbáltunk, az a különböző gastrointestinalis tünetek jelentkezése és lefolyása volt. A műtét utáni 4-7. napon 10 betegnél jegyeztünk fel diffúz hasi fájdalmakat, melyeket hányinger, hányás, illetve paralytikus ileusra utaló tünetek kísértek,

de ezen tüneteket a betegágy mellett a veseelégtelenség, illetve a sokszervi elégtelenség keretében kialakuló gastrointestinalis diszfunkcióként értelmeztünk. 2 alkalommal sebészi konzíliumot is kértünk, de ez, mint már fennebb említettük, kizárta az akut hasnyálmirigy-gyuladást a laboratóriumi leletek alapján (normális szérum és vizelet amiláz). A műtét utáni időszakban a betegek rendszeresen kapnak fájdalomcsillapítót (Morfiumot is, ami elősegítheti az Oddi-sphincter görcse révén a pancreas-enzimek aktiválását!) és esetleg szedatívumot is a postoperatív fájdalom megszüntetésére, illetve a mesterséges lélegeztetéssel járó kellemetlenségek megszüntetése érdekében, tehát nem éreznek, vagy nem tudják jelezni a fájdalmat. 3 betegnél hasmenés, 7 esetben felső tápcsatornai vérzés társult a heveny hasnyálmirigy-gyuladáshoz. Mivel a betegek állapota kritikus volt, szállítani nem lehetett, emiatt nem végeztünk echográfiás és komputer-tomográfiás vizsgálatot még azokban az esetekben sem, amikor valamilyen hasi kórfolyamatra gyanakodtunk.

A tanulmányozott időszakban mindössze 2 esetben mértünk szérum amiláz-szintet hasi fájdalomakra panaszkodó betegeknel, és bár az eredmény mindkét esetben negatív volt, a halál bekövetkezése után végzett boncolás során akut nekrotizáló pancreatitist találtunk. Az amiláz-szint meghatározása nem specifikus heveny hasnyálmirigy-gyulladásban, pozitív lehet egyéb hasi kórfolyamatok esetén is, mint pl. mesenterialis ischaemia, bélperforáció, de akut veseelégtelenségben is emelkedett lehet a csökkent clearance miatt is. Ugyanakor a negatív laboratóriumi lelet nem zárja ki a heveny hasnyálmirigy laesiot, mert az amiláz-szint gyorsan csökken, a betegség kialakulásának 3. napján már az esetek csak 10%-ában emelkedett [6]. Paajanen és munkatársai [10] kimutatták, hogy szív-műtétek után a hyperamylasaemia nemcsak a pancreas izoenzim növekedése miatt jelentkezik, de nő a saliváris izoenzim szintje is a laktát-szint emelkedése, illetve a nyálmirigyek laesioja (intubatio, trasesophageális echocardiographia alatt) következtében, tehát kimutatásának nincs diagnosztikai jelentősége.

Következtetések

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás ritka, de annál súlyosabb szövödménye a nyitott szív-műtéten átesett betegeknek. Tanulmányunkban úgy találtuk, hogy leggyakrabban kardiogén sokk, illetve elhúzódó alacsony szívperctérfogat szindrómát követően jelenik meg, különösen azokban az esetekben, melyekben nagy adagban használtunk vasoconstrictorokat, kacsdiuretikumokat. A hosszan tartó, komplex szív-műtéteket, az elhúzódó cardiopulmonalis

bypass, az elűrehaladott életkört, a kűrelűzműnyben a diabetes mellitust és perifűriás vascularis megbetegedűseket szintűn rizikűtűnyezűkűnt tarthatjuk számon.

Mivel a szívűtűtétek után kialakulű akut pancreatitis mortalitűsa magas, szűksűg volna egy sokkal határozottabb hozzáállásra és minden olyan esetben, amikor az elűsegűtű tényezűk jelen vannak, monitorizálni kellene a pancreas-izoamiláz és a szűrum lipáz-szintet, komputer-tomografiás vizsgűlatot kell végezni a korai diagnűzis és kezelűs érdekűben. Heveny hasnyűlmirigy-gyulladás esetűn minűl korábban el kell kezdeni a specifikus kezelűt (adekvűt fűjdalomcsillapítűs, antibioterűpiű, endoszkűpiűs drenűz vagy sebűsi beavatkozűs), hogy meggűtoljuk a betegség sűlyosbodűsűt, megelűzzűk a sokszervi elűgte-lensűg kialakulűsűt.

Megjegyzűs: Ez a tanulműny a Szektoriűlis Operaciűnűlis Emberi Erűforrűs Fejlesztűsi Program keretűben készűlt, melyet az Eurűpai Szociűlis Alapok és a Roműn Korműny finansziroz, a POSDRU/89/1.5/S/60782-es szerzűdes értel-műben.

Irodalom

1. Chari S.R., Swaroop S. - *Etiology of acute pancreatitis*, www.uptodate.com, 2005.
2. Fernandez-delCastillo C., Harringer W., Warshaw A.L. et al. - *Risk factor fo pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass*, NEJM, 1991, 325:382-387.
3. Ferrara N. - *Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis*, Recent Prog Horm Res, 2000, 55:15-35.
4. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. - *The biology of VEGF and its receptors*, Nat Med, 2003, 9:669-676.
5. Geissler H.J., Fischer U.M., Grunert S. et al. - *Incidence and outcome of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass*, Interact CardioVasc Thorac Surgery, 2006, 5:239-242.
6. Grigoras I. - *Pancreatita acuta-forma severa*, Jurnalul de Chirurgie, Iasi, 2005, 1:9-20.
7. Hanumantharaya D., Dave U., Aprim Y. - *Ischemic pancreatitis in a patient with cardiogenic shock*, The Internet Journal of Gastroenterology, 2010, 9(2).
8. Khan J.H., Lambert A.M., Habib J.H. et al. - *Abdominal complications after heart surgery*, Ann Thorac Surg, 2006, 82:1796-1801.
9. Mithűfer K., Fernűndez-del Castillo C., Frick T.W. et al. - *Acute hypercalcemia causes acute pancreatitis and ectopic trypsinogen activation in the rat*. Gastroenterology, 1995, 109: 239-246.
10. Paajanen H., Nuutinen P., Harmoinen A. et al. - *Hyperamylasemia after cardiopulmonary bypass: pancreatic cellular injury or impaired renal excretion of amylase?* Surgery, 1998, 123:504-510.
11. Perez A., Ito H., Farivar R.S. et al. - *Risk factors and outcomes of pancreatitis after open heart surgery*, The American Journal of Surgery, 2005, 190(3):401-405.
12. Rattner D.W., Gu Z.Y., Vlahakes G.J. et al. - *Hyperamylasemia after cardiac surgery*, Ann.Surg, 1989, 209(3):279-283.
13. Reilly P.M., Toung T.J., Miyachi M. et al. - *Hemodynamics of pancreatic ischemia in cardiogenic shock in pigs*, Gastroenterology, 1997 ; 113; 938-45.
14. Rizk A.B., Rashkow A.M. - *Acute pancreatitis associated with intra-aortic ballon pump placement*, Catheterisation and Cardiovascular Diagnosis, 1998, 38(4)363-364.
15. Runzi M., Layer P. - *Drug-associated pancreatitis: facts and fiction*. Pancreas, 1996; 13:100-109.
16. Sakorafas G.H., Tsiotos G.G., Bower T.C. et al. - *Ischemic necrotizing pacreatitis*, International Journal of Pancreatology, 1998, 24(2):117-121.
17. Sakorafas G.H., Tsiotos G.G., Sarr M.G. - *Ischemia/reperfusion induced pancreatitis*, Dig Surg, 2000, 17: 3-14.
18. Song W., Arifi A.A., Chan C.S.Y. et al. - *Is hyperamylasemia after cardiac surgery due to cardiopulmonary bypass?*, Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2002, 10:115-118.
19. Steer M.L. - *Acute pancreatitis*. In Irwin RS, Rippe RJ, ed., Intensive Care Medicine, Lippincott Williams&Wilkins, 2003, pp. 1677-1688.
20. Wang X.L., Li Y., Kuang J.S. et al. - *Increased heat shock protein 70 in the pancreas of rats with endotoxic shock*, World J Gastroenterol, 2006, 12(5):780-783.
21. Warshaw A.L., O' Hara P.J. - *Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock*, Ann Surg, 1978, 188: 197-201.