

Revijalni članak

Critical Review

ULOGA PROKALCITONINA
U DIJAGNOZI I TERAPIJI
AKUTNOG PANKREATITISA

ROLE OF PROKALCITONIN IN
DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF ACUTE PANCREATITIS

Radmilo Janković,^{1,2} Vladan Cvetanović²

Radmilo Janković,^{1,2} Vladan Cvetanović²

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

² Centar za anesteziju, Klinički centar Niš

¹ School of medicine, Nis University

² Center for anesthesia, Clinical Center Nis

Sažetak. Akutni pankreatitis je bolest koja se prezentuje širokim spektrom kliničkih manifestacija. Nekoliko scoring sistema, poput Ranson skora i APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skora, dizajnirano je sa ciljem predikcije razvoja težih formi akutnog pankreatitisa sa prihvatljivom senzitivnošću i specifičnošću. Međutim ovi scoring sistemi su pre svega dizajnirani kako bi se predvidela smrtnost pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja. Progresija bolesti ka težim formama pankreatita povezana je sa razvojem sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (systemic inflammatory response syndrome - SIRS). Različiti reaktanti akutne faze zapaljenja, citokini, hemokini i drugi markeri inflamatornog odgovora su poslednjih godina evaluirani kao pojedinačni prediktori za nastanak teških formi akutnog pankreatita ali i kao markeri razvoja insuficijencije pojedinih organa. C-reaktivni protein je do sada najčešće korišćeni biomarker za procenu razvoja teških formi akutnog pankreatita, ali njegova specifičnost, senzitivnost i prediktivna vrednost je ipak manja u odnosu na prokalcitonin. Više od jedne decenije serumski prokalcitonin dostupan je kao rani prediktor razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u akutnom pankreatitu. Nedavno završene meta-analize su dokazale ulogu prokalcitonina kao dobrog prediktora težine akutnog pankreatita i razvoja inficirane pankreatične nekroze. Različiti citokini, hemokini i njihovi antagonisti poput: TNF- α , sTNFR, IL-1, IL-1-RA, IL-6, IL-8, MCP-1 i MIF mogu se takođe koristiti kao biomarkeri prognoze razvoja teških formi

Summary. Acute pancreatitis (AP) is a common disease with a wide range of presentations. Several scoring systems, such as Ranson and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II were established to predict the severity of acute pancreatitis with acceptable sensitivity and specificity, but they are predominantly designed to predict ICU mortality. The progression to severe pancreatitis is associated with development of a systemic inflammatory response syndrome. In addition, a variety of acute phase reactants, cytokines, chemokines, and other markers of the inflammatory response have been evaluated as predictors of severe AP, as well as markers of development of specific organ-system failure. C-reactive protein is the most commonly used single severity marker of AP but the sensitivity, specificity, and predictive values for CRP were lower than those for procalcitonin. For over a decade, serum PCT has been available as early predictor of development of local complication, severity and organ failure in patients with acute pancreatitis. Recent meta-analysis have proved PCT as good predictor of either of SAP or as a predictor of development of infected pancreatic necrosis. Different cytokines, chemokines and their antagonists including: TNF- α , sTNFR, IL-1, IL-1-RA, IL-6, IL-8, MCP-1 and MIF might be used as a biomarker of disease severity in AP. Recently, most promising results coming from animal model studies considering measurements of specific pancreatic micro RNA (miR-216a) as a good biomarker for pancreatic injury. Future clinical assessments in humans are warranted to test its feasibility in patients.

akutnog pankreatita. Nedavno su se pojavili obećavajući rezultati eksperimentalnih studija koje su se bavile procenom mogućnosti specifične pankreasne mikro ribonukleinske kiseline (miR-216a) kao biomarkera oštećenja pankreasnih ćelija. Međutim buduće kliničke studije moraju dokazati primenljivost ovih biomarkera na ljudima.

Možemo zaključiti da je u budućnosti neophodno sprovesti velike, prospektivne studije kako bi se identifikovao idealan serumski biomarker postavljanja dijagnoze akutnog pankreatita ali i procene težine same bolesti i razvoja infektivnih komplikacija.

Ključne reči: akutni pankreatitis, procalcitonin, nekroza, multiorganska insuficijencija

Uvod

Akutni pankreatitis (AP) je česta bolest koja se može prezentirati širokim spektrom kliničkih manifestacija, od umerenog samoograničavajućeg patološkog procesa, do razvoja teških formi koji se dodatno komplikuju razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija a koje nose značajan rizik od mortaliteta. Godišnje se u SAD javi novih 300 000 slučajeva AP i taj broj se naprestano uvećava. Sa prosečnim boravkom pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja od 7 dana, AP ima i značajan ekonomski uticaj.^{1,2}

Nekoliko scoring sistema, poput Ransom skora³ i APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skora, dizajnirano je sa ciljem predikcije razvoja težih formi akutnog pankreatitisa sa prihvatljivom senzitivnošću i specifičnošću. Kao prediktor razvoja težih formi AP, APACHE II skor pokazuje senzitivnost od 68% i specifičnost od 67% na presečnim vrednostima ≥ 8 , dok sa druge strane Ransom skor pokazuje senzitivnost od 87% i specifičnost od 71% na presečnim vrednostima ≥ 3 . Međutim i jedan i drugi scoring sistem zahtevaju praćenje većeg broja kliničkih parametara što značajno otežava njihovu svakodnevnu primenu.⁴

Danas se kontrastna kompjuterizovana tomografija (CT) smatra najverodostojnijom metodom u proceni težine kliničke slike kod AP. Međutim, u svakodnevnom radu CT nije uvek dostupan, a sa druge strane i sam nalaz nekrotizirajućeg pankreatita na CT-u ne podrazumeva i istovremeno popuštanje organa. Takođe ovi scoring sistemi su dizajnirani kako bi prvenstveno predvideli mortalitet kritično obolelih pacijenata, te su zbog toga

We may conclude that large, prospective studies are needed to identify ideal serum biomarkers of identifying AP and predicting the disease severity.

Key words: acute pancreatitis, procalcitonin, necrosis, multi organ dysfunction

su manje upotrebljivi u opsegu umerenih kliničkih manifestacija AP gde je kliničarima zapravo podrška u proceni težine kliničke slike a samim tim i u odabiru adekvatne terapije i najpotrebnija.

Progresija bolesti ka teškim formama AP najčešće je povezana sa prekomernom aktivacijom inflamatorne kaskade koja vodi razvoju sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (systemic inflammatory response syndrome - SIRS).^{5,6} Stoga su raznovrsni reaktanti akutne faze zapaljenja, citokini, hemokini i drugi markeri inflamatornog odgovora evaluirani kao prediktori razvika teških formi AP, ali i kao markeri razvoja multiorganske insuficijencije.

Proteini akutne faze

C-reaktivni protein (CRP) je najčešće korišćeni biomarker statusa inflamatornog odgovora. Prvo bitno otkriven 1930. godine na polju Streptokokusne pneumonije, ovaj reaktant akutne faze već dugo se koristi kao biomarker inflamacije. Rast serumskih vrednosti CRP-a se na javlja specifično i jedino u infekciji, već i kod nekih autoimunih oboljenja kao što su: reumatoidni artritis i sistemski lupus eritematosus. Povećane vrednosti mogu se videti i kod nekroze tkiva poput one u infarktu miokarda ili traumi. Izuzetno, visoke vrednosti CRP-a javljaju se i kod nekih hroničnih stanja kao što su: gojaznost, pušenje ili dijabetes melitus⁷. Međutim vrednosti CRP-a počinju značajno da rastu tek 48 sati nakon početka bolesti, i zbog toga CRP možda i nije najoptimalniji biomarker za ranu dijagnozu teških slučajeva AP.^{8,9} Takođe, senzitivnost, specifičnost i prediktivna vrednost CRP-a je znatno ma-

nja u odnosu na prokalcitonin tokom prva 24 sata od prijema u jedinicu intenzivnog lečenja pacijenata sa AP.¹⁰

Citokini i hemokini kao prediktori razvoja teških formi akutnog AP i razvoja insuficijencije specifičnih organa

Faktor tumorske nekroze alfa (tumor necrosis factor- α /TNF- α) igra ključnu ulogu u teškim formama AP, delujući u ranim fazama bolesti, i zatim brzo izčezava. Obzirom na ovako brz klirens, TNF- α je manje pouzdan biomarker ranih događaja od ostalih citokina. Kako bi ograničio sistemске efekte TNF- α , organizam oslobađa TNF- α inhibitore. Solubilni TNF receptor (sTNFR) slabi efekte TNF- α vezujući se za njega u plazmi i tako deluje kao inflamatorni molekul. Utvrđeno je da nivoi sTNFR predviđaju težinu AP sa specifičnošću od 96% ali takođe pokazuju visoku senzitivnost u predviđanju mortaliteta.^{11,12}

Interleukin (IL)-1 je još jedan proinflamatorni citokin, za koga je nedavno pokazano da je jedan od vodećih citokina koji posreduju u inflamaciji u sterilnoj nekrozi koja je često problematična u teškom AP. IL-1 se koristi kao biomarker predviđanja težine bolesti kod AP i on pokazuje sličnu preciznost kao i IL-6.¹³ Nivo IL-1 receptor antagonista (IL-1-RA) takođe korelira sa inflamatornim odgovorom i težinom AP, i u prvih 48 sati verovatno je superiorniji u odnosu na IL-6 i CRP.¹⁴

IL-6 je veoma precizan rani prediktor težine AP, sa senzitivnošću od 89%-100% i specifičnošću od 90% u inicijalnih 24 sata. Ovaj biomarker se je pokazao superiornijim biomarkerom predviđanja teških formi AP u odnosu na CRP i APACHE-II skor u prva 24h od prijema.^{11,12} Takođe su vršena ispitivanja i sa IL-8 kao serumskim biomarkerom težine bolesti kod AP, ali njegova prediktivna vrednost varira u odnosu na rezultate različitih studija. Nedavna meta analiza sprovedena od strane Aoun i saradnika pokazala je da je senzitivnost IL-8 u predviđanju teškog AP bila 65.8% i 70.9% a specifičnost 66.5 - 91.3%. Prostor ispod ROC krivulje (area under curve-AUC) za IL-8 u predviđanju teškog AP je bila 0.73 i 0.91 za prvi i drugi bolesnički dan od prijema.¹⁴

Monocitni hemotaksični protein-1 (monocyte chemotactic protein-1/MCP-1) je potentni hemokin koji se takođe oslobađa rano u inflamatornom

odgovoru. Pokazalo se da serumske koncentracije MCP-1 rastu kod pacijenata sa AP koji su razvili lokalne komplikacije ili multiorgansku insuficijenciju. Dokazano je takođe, da nukleotidni polimorfizam na MCP-1 genu predisponira ka teškim formama AP.¹⁵

Inhibitorni faktor migracije makrofaga (Macrophage migration inhibitory factor -MIF) je jedinstven hemokin, koji učestvuje u inflamaciji, imunom odgovoru i ćelijskom rastu. Pronađeno je da visoki serumski nivoi MIF koreliraju sa težinom kliničke slike AP.¹²

Uloga prokalcitonina

Prokalcitonin (PCT) je neaktivni propeptid hormona kalcitonina. Verovatno se oslobađa od strane hepatocita, perifernih monocita i C-ćelija tireoidne žlezde. Povećani serumski nivoi PCT-a blisko koreliraju sa inflamatornim odgovorom domaćina na mikrobnu infekciju.^{16,17} Više od jedne decenije serumski prokalcitonin dostupan je kao rani prediktor razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP.¹⁸⁻²² Međutim još značajnije je da su nivoi PCT u prvih 12 h do 24 h od prijema signifikantno veći kod pacijenata sa teškim formama AP, koji zatim razvijaju insuficijenciju respiratorne funkcije sa ili bez renalnog oštećenja, u odnosu na pacijente koji se oporavljaju bez popuštanja pojedinih organa. Nova saznanja upućuju da PCT može obezbediti način za konačnu identifikaciju težine bolesti kod pacijenta sa AP, a možda što je još značajnije za kliničku praksu, rizik od razvoja multiorganske insuficijencije kod takvih pacijenata.¹⁰ Iako ne postoji konsenzus vezan za najadekvatnije presečne vrednosti pri identifikaciji težine AP, analize senzitivnosti upućuju da bi vrednosti veća od 0,5 ng/ml bile najoptimalnije presečne vrednosti u predviđanju težine bolesti.

Određeni autori su primetili da su pacijenti sa AP čiji se je klinički tok komplikovao razvojem inficirane pankreatične nekroze, imali konstantno povećanje dnevnih serumskih nivoa PCT-a. Ovo predviđanje može biti klinički jako značajno sa obzirom na to da pacijenti sa sterilnom pankreatičnom nekrozom iziskuju konzervativni tretman, dok sa druge strane razvoj inficirane pankreatične nekroze zahteva hiruršku intervenciju ili procedure iz domena interventne radiologije. Sa druge strane, inficirana pankreasna nekroza se često di-

jagnostikuje preko materijala dobijenog radiološki vođenom iglenom aspiracijom pankreasnog tkiva. Nasuprot ove tehnike, merenje serumskog PCT-a predstavlja neinvazivnu metodu koja dodatno nije povezana sa potencijalnom greškom prilikom uzorkovanja materijala. Dodatno, analiza bakterijskih i kultura gljivica zahteva najčešće minimalni 48-časovni h period inkubacije a na tačnost rezultata značajan uticaj mogu imati istovremena upotreba antibiotika širokog spektra i antigljivičnih preparata, dok sa druge strane serumski nivoi PCT ostaju povišeni kod pacijenta sa inficiranom pankreasnom nekrozom.^{23, 24}

Ipak važno je zapamtiti da je PCT nespecifični biomarker infektivnih komplikacija kod kritično obolelih pacijenata. Stoga, povećane vrednosti serumskog PCT-a ne mogu obezbediti tačnu informaciju o potencijalnom izvoru infekcije. Takođe i drugi potencijalni izvori infekcije kao što su: respiratorni trakt, urinarni trakt ili kateterom uzrokovane infekcije krvi moraju biti izključeni kada se interpretiraju vrednosti PCT-a.²⁵

Nedavna meta-analiza sprovede od strane Mofidija i saradnika uključila je 17 studija koja su prethodno evaluirale PCT kao pojedinačni prediktor razvoja teških formi AP ili kao prediktor razvoja inficirane pankreasne nekroze. Sve uključene studije u ovoj meta-analizi su bile prospektivnog dizajna i visokog kvaliteta, sa ukupno 1001 pacijentom. Dobijene srednje vrednosti senzitivnosti i specifičnosti serumskog PCT-a kao prediktora razvoja teškog AP bile su 0.72 odnosno 0.86, a AUC vrednost 0.865. Kada su iz analize izuzete studije koje su koristile PCT presečne vrednosti manje od 0.5 ng/ml, zapaženo je umereno povećanje senzitivnosti (0.73) i specifičnosti (0.87), kao i povećanje AUC vrednosti (0.88). U istoj analizi, srednje izvedene vrednosti senzitivnosti i specifičnosti PCT-a kao prediktora razvoja inficirane pankreasne nekroze bile su 0.80 i 0.91, dok je AUC iznosio 0.91.²⁶

Upotreba antibiotske terapije kod pacijenta sa nakrotizirajućim pankreatitisom ostaje i dalje kontroveržno pitanje. Ova tema bila je predmet ispitivanja brojnih meta-analiza i randomiziranih studija. Dokazi proizašli iz ovih studija sugeriraju da antibiotska profilaksa može biti povezana sa smanjenjem incidence septičkih komplikacija i smanjenjem smrtnosti. Stoga, prokalcitonin kao rani prediktor razvoja infektivnih komplikacija može identifikovati pacijente sa povećanim rizikom koji mogu imati potencijalan benefit od antibiotske profilakse.

Budućnost biomarkera u dijagnozi i prognozi toka bolesti kod AP

Mikro ribonukleinske kiseline (micro RNAs - miRNAs) su mali endogeni, nekodirajući molekuli RNA koji ograničavaju ekspresiju mRNA. Do sada je na ljudima identifikovana 721 različita miRNA. Nedavno je nekoliko studija pokazalo da izvesne miRNAs pokazuju striktnu ekspresiju u određenim tkivima, stoga cirkulišuće tkivno specifične miRNA, mogu poslužiti kao potencijalni neinvazivni biomarkeri sa karakterističnom specifičnošću. Pankreasno specifična miRNA (miR-216a) može se naći u cirkulaciji kod oštećenja pankreasnih ćelija, tako da može poslužiti kao dobar i specifičan biomarker oštećenja pankreasa. Kako je miR-216a pankreasno specifična a sa druge strane različita patološka stanja mogu dovesti do nespecifične hiperamilazemije i hiperlipazemije, opravdano je verovati da upravo miR-216a mora biti specifičniji biomarker rane dijagnoze AP u odnosu na hiperamilazemiju i hiperlipazemiju.

Nedavno su Kong i saradnici na životinjskom, L-argininom indukovanom modelu AP dokazali signifikantno povećanje serumskih nivoa miR-216 tokom prvih 24 časa nakon administriranja L-arginina. Značajno povišene vrednosti održavale su se do 48 sati nakon indukcije AP. Autori su dodatno koristeći model ligiranja cekuma koji simulira perforaciju, intestinalnu strangulaciju, sepsu i multiorgansku insuficijenciju demonstrirali nespecifičnu hiperamilazemiju i hiperlipazemiju dok plazma koncentracije miR-216 ostaju nedetektovane, ukazujući na zaključak da plazma miR-216 može biti koristan biomarker u razjašnjenju dileme da li povišene vrednosti amilaze i lipaze ukazuju sa oštećenje pankreasne funkcije ili su rezultat nekog drugog patološkog procesa. U ovom članku je po prvi put pokazana potencijalna efikasnost pankreasno specifične miRNA kao specifičnog biomarkera ranog oštećenja pankreasa i njene prednosti u odnosu na do sada široko primenjivane rane dijagnostičke biomarkere poput: pankreasne amilaze i lipaze. Dalja klinička istraživanja neophodna su u cilju evaluacije potencijalne koristi ovog biomarkera kod pacijenata sa AP.²⁷

Zaključak

Možemo zaključiti da su velike, prospektivne studije neophodne kako bi se identifikovao idealan serumski biomarker postavljanja rane dijagnoze

AP, prognoze težine same bolesti i razvoja lokalnih i sistemskih komplikacija. Takve studije treba da identifikuju biomarkere koji će pokazati stepen oštećenja pankreasne funkcije i akutnog inflamatornog odgovora. Idealan biomarker morao bi rano predvideti stepen pankreasnog oštećenja i inflamacije kako bi se što preciznije predvideli primarni i sekundarni ishodi AP, poput multiorganske insuficijencije i smrtnog ishoda. Procalcitonin, pre sveha zahvaljujući izuzetnoj senzitivnosti, detektabilnosti ali i širokoj dostupnosti, danas predstavlja gotovo idealan biomarker praćenja kliničkog toka akutnog pankreatitisa. Osim toga, procalcitonin može biti upotrebljen kao potencijalno jako korisno terapijsko pomagalo, koje može ograničiti eskalativnu upotrebu pre svega antibiotika širokog spektra ali i ujedno i pomoći kliničaru da antibiotsku terapiju usmeri ka pacijentima kod kojih se može očekivati optimalni odgovor.

Literatura

1. Abu-Zidan FM, Bonham MJ, et al. Severity of acute pancreatitis: a multivariate analysis of oxidative stress markers and modified Glasgow criteria. *Br J Surg* 2000; 87: 1019-23.
2. Mitchell RM, Byrne MF, Baillie J. Pancreatitis. *Lancet* 2003; 361: 1447-55.
3. Ranson J, Rifkind K, Roses D, et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 139: 69-81.
4. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: A comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990; 77: 1260-4.
5. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125: 680-7.
6. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response syndrome, severity of multi-organ dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 738-44.
7. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 234-41.
8. Puolakkainen P, Valtonen V, Paananen A, et al. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A2 in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987; 28: 764-1.
9. Wilson C, Heads A, Shenkin A, et al. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989; 76: 177-81.
10. Kylanpää-Back ML, Takala A, et al. Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2001; 29: 63-9.
11. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, et al. Role of tumor necrosis factor- α in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock* 2007; 28: 130-40.
12. Papachristou GI. Prediction of severe acute pancreatitis: Current knowledge and novel insights. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6273-5.
13. Chen CJ, Kono H, Golenbock D, et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat Med* 2007; 13: 851-6.
14. Aoun E, Chen J, Reighard D, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2009; 9: 777-85.
15. Messmann H, Vogt W, Holstege A, et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 80-5.
16. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
17. Ammori BJ, Becker KL, Kite P, et al. Calcitonin precursors: early markers of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 239-43.
18. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
19. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003; 133: 257-62.
20. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, et al. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 243-5.
21. Purkayastha S, Chow A, Athanasiou T, et al. Does serum procalcitonin have a role in evaluating the severity of acute pancreatitis? A question revisited. *World J Surg* 2006; 30: 1713-21.
22. Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius-Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1593-7.
23. Rau B, Steinbach G, Gansauge F, et al. The potential role of procalcitonin and interleukin-8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41: 832-40.
24. Muller CA, Uhl W, Printzen G, et al. Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; 46: 233-8.
25. Pezzilli R, Melzi d'Eril GV, Morselli-Labate AM, et al. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1072-8.
26. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: Systematic review. *Surgery* 2009; 146: 72-81.
27. Kong XY, Du YQ, Li L, et al. Plasma miR-216a as a potential marker of pancreatic injury in a rat model of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4599-604.