

بررسی ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ و ۱۵ با شدت پانکراتیت حاد

شاهین فاتح^{۱*}، محمدرضا ممقانی^۲، قاسم مسیبی^۳

۱- استادیار، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲- رزیدنت جراحی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۳- دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۰/۱/۳۰ تاریخ پذیرش: ۹۰/۲/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: تشخیص زود هنگام میزان شدت بیماری پانکراتیت حاد به علت مرگ و میر بالای موارد شدید آن و افزایش میزان بروز آن در سال‌های اخیر از اهمیت بالایی برخوردار است. از آنجا که اینترلوکین‌ها به تغییرات بدن سریعاً واکنش نشان می‌دهند، هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح خونی اینترلوکین‌های ۱۵ و ۱۷ با شدت پانکراتیت حاد می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۵۲ بیمار مبتلا به پانکراتیت حاد مورد مطالعه قرار گرفتند. برای کلیه بیماران معیارهای APACHE-II و رانسون و اطلاعات پاراکلینیکی تکمیل شده و سطح سرمی اینترلوکین‌های ۱۵ و ۱۷ اندازه‌گیری شد. سپس ارتباط بین سطح سرمی اینترلوکین با شدت پانکراتیت حاد بر اساس معیارهای APACHE-II و رانسون تعیین گردید.

یافته‌ها: از بین بیماران مورد مطالعه ۳۶/۵ درصد مرد و ۶۳/۵ درصد زن بوده و میانگین سنی ۶۱/۰۶ سال بود. در بررسی ارتباط خطی بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ با شدت پانکراتیت حاد بر اساس معیار رانسون ارتباط معنی‌داری دیده شد ($r=0/319$ ، $P=0/021$). در نمودار راک سطح خونی پروتئین واکنش گر سی و اینترلوکین ۱۵ در تشخیص پانکراتیت ارزشمند نشان داده شده و به ترتیب حساسیت ۹۲/۳ و ۷۸/۸ و ویژگی ۴۰ و ۴۸ درصد داشتند.

نتیجه گیری: سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ در تعیین شدت پانکراتیت حاد بر اساس معیار رانسون به عنوان یک عامل مهم شناخته شد. ارزش تشخیصی سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ نیز باید با مطالعات بیشتر تأیید گردد.

واژگان کلیدی: اینترلوکین ۱۵، اینترلوکین ۱۷، شدت پانکراتیت حاد

*نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه جراحی

مقدمه

پانکراتیت حاد یا نکروز حاد پانکراس، التهاب حاد پانکراس می‌باشد که اغلب با علایمی چون درد اپی گاستر، تهوع و استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی، تب و لرز و مشکلات همودینامیک و شوک بروز می‌کند. در اغلب موارد این بیماری به صورت خفیف بروز کرده و با درمان‌های حمایتی چون عدم تغذیه دهانی و مایع درمانی قابل درمان است، ولی در برخی موارد بیماری شدید بوده و علیرغم درمان، بیمار به مراقبت در بخش مراقبت‌های ویژه و جراحی نیاز پیدا می‌کند (۱، ۲). در چنین مواردی مرگ و میر بالایی در انتظار بیمار است.

میزان بروز این بیماری در ایالات متحده امریکا ۱۸ در صد هزار نفر و در اروپا با سیری رو به افزایش ۱۵/۹ در صد هزار نفر است (۳). علل گوناگونی سبب بروز این بیماری می‌شود که از آن میان می‌توان به سنگ کیسه صفرا، مصرف الکل (اتانول)، تروما، عفونت‌های ویروسی (پارامیکسوویروس، ایشیتین بار ویروس و سیتومگالو ویروس)، بیماری‌های خود ایمن (پلی آرتریت ندوزا، لوپوس اریتماتوس سیستمیک)، مسمومیت با نیش حشرات، هایپرکلسمی، هایپر لیپیدمی، هایپرتری گلیسیریدمی و هایپرترمی، ERCP و مصرف برخی داروها اشاره کرد (۱، ۲).

مرگ و میر بالای موارد شدید بیماری پانکراتیت حاد سبب شده تا تشخیص زودهنگام میزان شدت بیماری جهت اتخاذ تصمیمات به موقع بسیار مهم باشد؛ از این رو روش‌های گوناگونی جهت تعیین میزان شدت بیماری و پیش بینی سیر آن پیشنهاد شده است. معیار رانسون، Balthazar، APACHE، EWS از این روش‌ها بوده و در هر یک از آنها از انواع گوناگون معیارهای بالینی و آزمایشگاهی و تصویر برداری استفاده می‌شود. اما هر یک از این معیارها کاستی‌هایی دارند که سبب شده بررسی‌ها جهت یافتن بهترین ملاک تشخیص شدت بیماری همچنان ادامه یابد. به طور مثال در معیار درجه‌بندی رانسون نتایج بررسی‌ها پس از ۴۸ ساعت قابل استفاده بوده و حساسیت و

ویژگی برابر ۳۶/۴ درصد و ۹۱ درصد دارد (۴). معیار EWS در ۲۴ ساعت اول قابل استفاده است ولی ارزش آن در روزهای دوم و سوم بیشتر می‌باشد (۵). معیار APACHE بسیار وسیع بوده و نیازمند بررسی روزانه می‌باشد و استفاده از سی تی اسکن پانکراس با توجه به محدودیت مراکز درمانی و خطرات ناشی از تزریق ماده حاجب مشکلاتی در پی دارد.

با توجه به مشکلات ذکر شده در محاسبه و کارایی این آزمون‌ها، در سال‌های اخیر استفاده از نشانگرهای زیستی خونی جهت سنجش و ارزیابی شدت پانکراتیت مورد توجه قرار گرفته است. در سال‌های اخیر در برخی بررسی‌های آزمایشگاهی اختلال بالانس بین سلول‌های T کمکی نوع ۱ و ۲ به عنوان یکی از پاتولوژی‌های دخیل در پانکراتیت شدید مطرح شده است. سطح سرمی اینترلوکین ۱۸ که وابسته به پاسخ سلول‌های T کمکی نوع ۱ می‌باشد به طور معنی‌داری در پانکراتیت حاد افزایش می‌یابد و با شدت پانکراتیت هم‌خوانی دارد. مطالعاتی نیز بیانگر ارتباط بین سلول‌های T کمکی نوع ۱ و ۱۷ در انسان بوده و برخی نشان‌دهنده افزایش برخی سایتوکاین‌های دخیل در اغلب فرآیندهای التهابی چون پانکراتیت می‌باشند (۶).

از آنجا که تغییر در نشانگرهای زیستی خونی از همان مراحل اولیه بیماری آغاز می‌گردد، به نظر می‌رسد این نشانگرهای زیستی می‌توانند به عنوان معیار سنجش میزان شدت بیماری مورد استفاده قرار گیرند، از این رو در مطالعات جدید اندازه‌گیری آنها به عنوان معیاری جهت تعیین شدت بیماری مورد بررسی قرار گرفته است. نشانگرهای زیستی چون اینترلوکین ۱۵ و ۱۷ از این دست بوده و مطالعات محدودی بر روی آنها انجام شده است. در مطالعه حاضر نیز تلاش شده تا رابطه میزان این نشانگرهای زیستی با شدت پانکراتیت حاد بررسی شده و کارایی آن با سایر معیارهای مورد استفاده مقایسه گردد.

مواد و روش‌ها

در این روش نمونه‌های سرمی و استانداردهای تهیه شده در میکروپلیت‌های پوشیده شده با آنتی بادی اختصاصی ضد سیتوکین قرار گرفته و پس از انکوباسیون و شستشو و انجام مراحل یاد شده طبق دستورالعمل در نهایت با اضافه کردن سوبسترا میزان جذب نوری نمونه‌ها و استانداردها در طول موج مناسب (۴۵۰ نانومتر) اندازه‌گیری شد. سپس غلظت سرمی اینترلوکین‌های ۱۵ و ۱۷ و CRP با استفاده از منحنی استاندارد تعیین گردید.

آنالیز آماری و بررسی ارتباط بین معیارهای رانسون و APACHE-II و متغیرهای مورد بررسی با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد.

این مطالعه با کسب مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش معاونت پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اراک (کد: ۱-۶۳-۸۸) طراحی و اجرا شده است.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۲ بیمار مبتلا به پانکراتیت حاد مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر(عج) شهر اراک در سال ۱۳۸۹ مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۱۹ نفر مرد (۳۶/۵ درصد) و ۳۳ نفر زن (۶۳/۵ درصد) بودند. میانگین سنی بیماران ۶۱/۰۶ سال (بین ۱۷-۸۸ سال) بود.

اتیولوژی پانکراتیت حاد در ۴۱ بیمار (۷۸/۸ درصد) بیماری‌های سیستم صفراوی، در ۳ بیمار (۵/۸ درصد) الکل و در ۸ بیمار (۱۵/۴ درصد) نامشخص بود.

میانگین معیار رانسون در بیماران مورد مطالعه $3/06 \pm 1/58$ و میانگین معیار APACHE-II در این بیماران $12/26 \pm 6/5$ درصد بود.

میانگین سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ و ۱۷ و CRP در بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد بر اساس معیارهای رانسون و APACHE-II در جدول ۱ و ۲ مقایسه شده است.

جدول ۱. میانگین سطح سرمی اینترلوکین ۱۵، ۱۷ و CRP در بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد بر اساس معیارهای رانسون

نام متغیر	خفیف (۱۸ نفر)	شدید (۳۴ نفر)	p
CRP	۴۲/۳۸۰	۴۶/۲۱۰	۰/۳۳۶
اینترلوکین ۱۵	۵۵۰/۰	۵۳۲/۵۱۹	۰/۹۹۲
اینترلوکین ۱۷	۳۷۳۰/۳۶۱	۳۰۹۱/۲۳۲۷	۰/۰۱۰

در مطالعه حاضر که یک مطالعه مقطعی می‌باشد، ۵۲ بیمار مبتلا به پانکراتیت حاد مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان ولیعصر(عج) در سال ۱۳۸۹ بر اساس معیارهای ورود وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه سن بالای ۱۸ سال، شروع علائم بیماری در کمتر از ۷۲ ساعت گذشته، آمیلاز سرم بیش از ۴۸۰ واحد در دسی لیتر، شک بالینی قوی به پانکراتیت حاد و سطح لیپاز سرم بیش از دو برابر نرمال بود. در این مطالعه وجود علائمی دال بر سپسیس یا بیماری‌های التهابی چون کولیت اولسر یا بیماری‌های کلاژن و سکولار (مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس)، سرطان‌ها یا بیماری‌های عفونی چون بروسلوز، هپاتیت B، بارداری، سابقه دریافت واکسن یا داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی در سه ماهه اخیر، ابتلا به بیماری ویروسی و دریافت اشعه در سه ماهه اخیر معیارهای خروج از مطالعه بوده‌اند.

مشخصات دموگرافیک بیمار و کلیه نتایج بررسی‌های بالینی ثبت شده و اتیولوژی بروز بیماری نیز بر اساس نتایج معاینات و یافته‌های تصویر برداری و شرح حال بیمار تعیین شد. سپس برای هر بیمار معیارهای APACHE-II و رانسون و اطلاعات پاراکلینیکی تکمیل شد.

سطح سرمی اینترلوکین‌های ۱۵ و ۱۷ و پروتئین واکنش گر سی (CRP) در تمامی بیماران بررسی شده و در نهایت دقت این عوامل در تعیین شدت پانکراتیت حاد با معیارهای رانسون، APACHE-II و CRP مقایسه شد.

معیارهای APACHE-II در ۲۴ ساعت اول و معیار رانسون طی ۴۸ ساعت تکمیل شده و سطح اینترلوکین‌های ۱۵ و ۱۷ و پروتئین فاز حاد در ۲۴ ساعت اول تعیین شد.

میزان سرمی اینترلوکین ۱۵ با استفاده از کیت الایزا (ساخت شرکت دی بیوتک)، میزان سرمی اینترلوکین ۱۷ با استفاده از کیت اختصاصی الایزا (شرکت پپروتک) و سطح سرمی CRP با استفاده از کیت اختصاصی (ساخت شرکت منویا پند) و بر اساس دستورالعمل و با استفاده از دستگاه الایزا (مدل Stat Fax 2100، ساخت آمریکا) اندازه‌گیری شد.

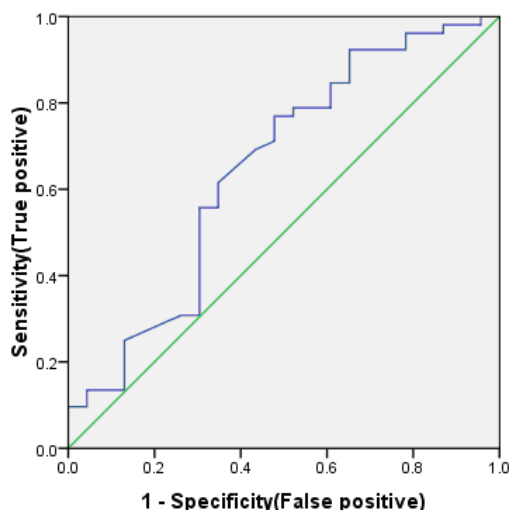
جدول ۲. میانگین سطح سرمی اینترلوکین ۱۵، ۱۷ و CRP در بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد بر اساس معیارهای

APACHE-II			
نام متغیر	خفیف	شدید	p
CRP	۴۱/۲۷۵	۴۶/۳۴۷	۰/۲۶۲
اینترلوکین ۱۵	۵۷/۷۰۸	۵۲/۲۹۵	۰/۳۵۸
اینترلوکین ۱۷	۳۵۰/۴۰	۳۲۳/۴۸	۰/۱۵۴

اینترلوکین ۱۵ نیز با $p=0/04$ و سطح زیر منحنی $0/649$ در تشخیص پانکراتیت ارزشمند نشان داده شد. در این مطالعه برای این معیار در نقطه برش $488/9$ پیکوگرم در میلی لیتر میزان حساسیت و ویژگی به ترتیب $78/8$ و 48 درصد به دست آمد (نمودار ۲).

سایر معیارها (APACHE-II، رانسون و اینترلوکین ۱۷) ارزش تشخیصی نداشتند.

ROC Curve



نمودار ۲. ROC Curve سطح خونی اینترلوکین ۱۵ در تشخیص پانکراتیت حاد

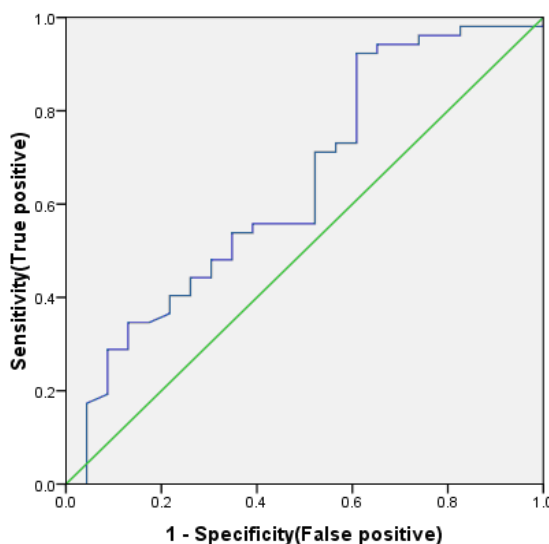
بحث

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر سیستم صفراوی شایع‌ترین عامل بروز پانکراتیت حاد در بیماران بود که با سایر مطالعات در این زمینه مطابقت داشت (۷). در بررسی ارتباط خطی سطح سرمی CRP با معیار APACHE-II ارتباط معنی‌داری وجود نداشت که می‌تواند ناشی از حجم نمونه کم در این مطالعه باشد. در همین بررسی سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ در تعیین شدت پانکراتیت حاد بر اساس معیار APACHE-II معنی‌دار نبود که با مطالعه تاکاشی و همکاران در سال ۲۰۰۷ هم‌خوانی نداشت. در مطالعه مذکور محققین پس از بررسی ۵۴ بیمار مبتلا به پانکراتیت شدید بیان نمودند که سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ در بیماران مبتلا به پانکراتیت شدید

نتایج مطالعه نشان داد که بیان IL-15 با شدت پانکراتیت بر اساس معیار رانسون ($p=0/8$ و $r=-0/03$)، معیار APACHE-II ($p=0/059$ ، $r=0/26$) و هم‌چنین شدت پانکراتیت بر اساس سطح خونی CRP ($p=0/35$)، $r=0/13$ ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. هم‌چنین IL-17 با شدت پانکراتیت حاد بر اساس معیار APACHE-II و شدت پانکراتیت بر اساس سطح خونی CRP ($p=0/1$)، $r=0/22$ ارتباط معنی‌داری نشان نداد در حالی که بین IL-17 و شدت پانکراتیت بر اساس معیار رانسون ($p=0/02$)، $r=-0/31$ ارتباط معنی‌داری مشاهده شد.

برای کلیه معیارها و متغیرهای مورد آزمون نمودار ROC ترسیم شد. در این بررسی میزان سطح خونی CRP با $p=0/04$ و سطح زیر منحنی $0/644$ در تشخیص پانکراتیت ارزشمند نشان داده شد. که در نقطه برش $22/1$ کیلوگرم در میلی لیتر میزان حساسیت $92/3$ و ویژگی 40 درصد برای این معیار به دست آمد (نمودار ۱).

ROC Curve



نمودار ۱. ROC Curve سطح خونی CRP در تشخیص پانکراتیت حاد

نماید. در مطالعه تاکایا و همکاران نشان داده شده است که ترشح وابسته به دوز اینترلوکین ۸ و MCP به وسیله ترشح اینترلوکین ۱۷ در ۳ ساعت اول افزایش یافته و سپس کاهش می‌یابد. این مطالعه ارتباط بین ایمنی سلولی و واسطه‌های التهابی چون اینترلوکین ۱۷ را بیان نموده است (۱۴). از این رو طراحی مطالعاتی با هدف علت جویی و کشف ارتباط بین اینترلوکین‌های مختلف لازم به نظر می‌رسد.

در این مطالعه نمره معیار رانسون و معیار APACHE-II با یکدیگر ارتباط معنی‌داری نداشتند، که ممکن است ناشی از حجم نمونه کم بوده و یا فاصله زمانی تکمیل این دو معیار سبب آن باشد.

در این مطالعه تغییر از حالت خفیف بیماری به حالت شدید بر اساس معیارهای رانسون و APACHE-II با سطح سرمی اینترلوکین‌های ۱۵ و ۱۷ ارتباط معنی‌داری نداشت و در کل در جهت منفی بود که با مطالعه تاکاشی هم خوانی نداشت (۸).

نمودار ROC نیز برای همه معیارها و سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ و ۱۷ ترسیم شد. با توجه به نتایج این نمودار سطح سرمی CRP و اینترلوکین ۱۵ ارزش تشخیصی داشتند. ارزش تشخیصی سطح سرمی CRP در سایر مطالعات همچون مطالعه مالگورزاتا اثبات شده ولی لازم است ارزش تشخیصی سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ در مطالعات بزرگتری که با همین هدف طراحی شده‌اند بررسی شود و در مطالعه مالگورزاتا تعیین سطح خونی اینترلوکین ۱۷ جهت تشخیص بیماری پانکراتیت حاد کمک کننده بیان شده است که در مطالعه حاضر چنین نمی‌باشد (۱۱).

نمودار ROC ترسیم شده تأیید کننده بی‌ارزش بودن معیارهای رانسون و APACHE-II در تشخیص پانکراتیت حاد بوده و تأیید می‌کند که ارزش این معیارها صرفاً در تعیین پیش آگهی بیماری است.

نتیجه گیری

در این مطالعه سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ در تعیین شدت پانکراتیت حاد با استفاده از معیار نمره دهی

بالاتر بوده و با معیارهای رانسون و APACHE-II ارتباط دارد. در این مطالعه بیان شده که سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ به طور معنی‌داری در بیمارانی که اختلال در عملکرد عضو وجود دارد و یا عفونت داشته‌اند بیشتر بوده و ارزش این عامل در پیش بینی اختلال در عملکرد عضو بیش از سطح سرمی CRP، اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۸ و برابر با معیارهای رانسون، APACHE-II و Japanese severity score می‌باشد (۸). نتایج مطالعه حاضر با نتایج این مطالعه و مطالعات مشابهی که سطح سرمی اینترلوکین ۱۵ را در تعیین پیش آگهی پانکراتیت حاد مفید دانسته‌اند هم خوانی ندارد (۹، ۱۰).

ارتباط معنی‌دار سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ و نمره معیار رانسون در جهت منفی نشان‌دهنده کاهش سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ با افزایش نمره رانسون بوده و نیاز به بررسی بیشتر با حجم نمونه بالاتر و با هدف علت جویی می‌باشد. مالگورزاتا و همکاران در مطالعه‌ای بیان نمودند که سطح اینترلوکین ۱۷ در تعیین پیش آگهی پانکراتیت حاد مناسب نمی‌باشد. در این مطالعه که به بررسی بیماران در دو گروه پانکراتیت حاد خفیف و شدید و گروه داوطلبین پرداخته شده است غلظت اینترلوکین ۱۷ در روزهای صفر، یک و دو رو به افزایش بوده، ولی هیچ ارتباط معنی‌داری با شدت پانکراتیت نداشته است که با نتایج مطالعه حاضر متفاوت است (۱۱).

در برخی مطالعات افزایش معنی‌دار سطح سرمی اینترلوکین ۱۸ که وابسته به سلول‌های T کمکی نوع ۱ می‌باشد، اثبات شده است (۱۲). در برخی دیگر از مطالعات تأثیر اینترلوکین ۱ به عنوان یک فاکتور آغازگر التهابی به همراه اینترلوکین ۲۳ در تمایز سلول‌های CD4+ به سلول‌های T کمکی نوع ۱۷ که تولید کننده اینترلوکین ۱۷ می‌باشد نشان داده شده است (۱۳). بدین ترتیب ارتباط بین اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ نیاز به بررسی‌های بیشتر داشته و به نظر می‌رسد بررسی میزان ارتباط این فاکتورها با شدت پانکراتیت حاد یکی از سوالات مهم در این زمینه باشد که پاسخ دهی به آن به کشف پاتولوژی بروز این بیماری کمک

Journal of Surgical Research. 2002;102(2):161-8.

7. Spanier B, Dijkgraaf M, Bruno M. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2008;22(1):45-63.

8. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, et al. Serum interleukin-15 level is a useful predictor of the complications and mortality in severe acute pancreatitis. *Surgery*. 2007;142(3):319-26.

9. Robert JH, Frossard JL, Mermillod B, Soravia C, Mensi N, Roth M, et al. Early prediction of acute pancreatitis: prospective study comparing computed tomography scans, Ranson, Glasgow, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores, and various serum markers. *World journal of surgery*. 2002;26(5):612-9.

10. Frossard JL. TAP: from pathophysiology to clinical usefulness. *JOP* 2001; 2:69-77.

11. Małgorzata CD, Stanisław G. Serum IL-17 concentration in acute pancreatitis with the emphasis on the severity of the disease. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2009; 4 (1): 31-40.

12. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, et al. Significant elevation of serum interleukin-18 levels in patients with acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2006;41(2):158-65.

13. Korn Th, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*. 2009;27:485-517.

14. Takaya H, Andoh A, Makino J, Shimada M, Tasaki K, Araki Y, et al. Interleukin-17 stimulates chemokine (interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1) secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(2):239-45.

رانسون به عنوان یک عامل مهم شناخته شد و با توجه به این که سایر عوامل معنی دار نبودند به نظر می‌رسد طراحی و اجرای مطالعاتی با حجم وسیع تر ضروری باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله محققین این مطالعه که در قالب پایان‌نامه دکترای تخصصی (جراحی عمومی) و با پشتیبانی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک (کد:۳۷۸) اجرا شده است، کمال تشکر و قدردانی خویش را از معاونت مذکور و پرسنل زحمت کش بیمارستان ولی عصر (عج) اراک اعلام می‌دارند.

منابع

1. Brunicaudi CH, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DI, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th edition 2005.
2. Sommermeyer L. Acute Pancreatitis. *American Journal of Nursing*. 35(12):1157-61.
3. Eland I, Sturkenboom M, Wilson J, Stricker BHC. Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2000;35(10):1110-6.
4. Taylor SL, Morgan DL, Denson KD, Lane MM, Pennington LR. A comparison of the Ranson, Glasgow, and APACHE II scoring systems to a multiple organ system score in predicting patient outcome in pancreatitis. *The American journal of surgery*. 2005;189(2):219-22.
5. Garcea G, Gouda M, Hebbes C, Ong SL, Neal CP, Dennison AR, et al. Predictors of severity and survival in acute pancreatitis: validation of the efficacy of early warning scores. *Pancreas*. 2008;37(3):e54.
6. Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Takase K, Nishikawa J, Kuroda Y. Functional alterations of splenocytes in severe acute pancreatitis.