

UDK 616.37-002.1-074:577.152
COBISS.SR-ID 127291657

DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ INFLAMATORNIH MARKERA KOD PACIJENATA SA AKUTNIM PANKREATITISOM

Milanka Stojanović (1), Nadežda Stojčić (2)

(1) ZAVOD ZA ZDRAVSTVENU ZAŠTITU STUDENATA, NIŠ; (2) DOM ZDRAVLJA, PROKUPLJE

Sažetak: Uvod: Akutni pankreatitis (AP) je naglo nastala inflamatorna reakcija koja izaziva autodigestiju pankreasa, edem, krvarenje, i može dovesti do nekroze pankreasa i okolnog tkiva. S obzirom da su početni simptomi lake, srednje i teške upale pankreasa isti, lekari često na osnovu prvog pregleda ne mogu sa sigurnošću da odrede težinu AP. Cilj rada: Brojni biomarkeri su proučavani kao potencijalni rani prediktori ozbiljnosti ove bolesti, tako da se lečenje može optimalno prilagoditi kako bi se sprečile komplikacije. Cilj rada je dati pregled najvažnijih inflamatornih markera koji se koriste, ili se mogu potencijalno koristiti za određivanje težine akutnog pankreatitisa. Inflamatorni markeri: Markeri inflamacije kod AP jesu: hormon prokalcitonin, zatim reaktanti akutne faze kao što su C-reaktivni protein, serumski amiloid A, pentraksin 3; enzimi: polimorfonuklearne elastaze, fosfolipaza A2, mijeloperoksidaze; citokini: interleukini (IL-6, IL-8, IL-17) i faktor nekroze tumora (TNF- α). Zaključak: Najčešće određivan parametar u kliničkog praksi je CRP, kao nespecifičan marker zapaljenskih bolesti. Nedostatak kod određivanja ovog parametra je dostizanje maksimalne serumske vrednosti tek 72 sata nakon pojave simptoma AP. Brojni biomarkeri su se pokazali osetljivijim za određivanje težine AP, od kojih se izdvaja prokalcitonin, koji je poslednjih godina u širokoj upotrebi, za ranu prognozu razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP. Određivanje citokina je sve više deo kliničke prakse. Najčešće korišćen IL-6 je osetljiv i specifičan marker za predviđanje otkazivanja organa kod teškog AP.

Ključne reči: akutni pankreatitis; inflamatorni marker; prokalcitonin; reaktanti akutne faze; enzimi; citokini

UVOD

Akutni pankreatitis (AP) je naglo nastala inflamatorna reakcija koja izaziva autodigestiju pankreasa, edem, krvarenje i može dovesti do nekroze pankreasa i okolnog tkiva. Prema revidiranoj Atlanta klasifikaciji iz 2012. godine za postavljanje dijagnoze AP potrebno je da su ispunjena 2 od 3 navedena kriterijuma: nagli početak jakog bola u epigastrijumu koji se može širiti pojasno prema leđima, barem trostruki porast vrednosti serumske lipaze i/ili amilaze u odnosu na normalne vrednosti i nalaz magnetne rezonance tomografije (MRI, engl. magnetic resonance imaging), kompjuterizovane tomografije (CT, engl. computed tomography), ili nalaza utrazvuka koji odgovara akutnom pankreatitisu [1].

Prema novijoj klasifikaciji akutnog pankreatitisa, data je podela na intersticijski (gde postoji difuzno uvećanje pankreasa i inflamatorni edem, bez znakova nekroze) i nekrotični pankreatitis, koji se dalje deli na sterilni i infekcijski [2]. Nekroza pankreasa tokom akutnog pankreatitisa je ključni faktor koji predviđa ishod, a infekcija nekrotičnog tkiva

je ozbiljna komplikacija kod teškog akutnog pankreatitisa. Dodatno, disfunkcija crevne barijere dovodi do inficirane nekroze, bakterijemije i multiorganske insuficijencije [3]. Prema težini bolesti, AP se može podeliti na tri tipa, blagi akutni pankreatitis (MAP, engl. mild acute pancreatitis), umereno teški akutni pankreatitis (MSAP, engl. moderately severe acute pancreatitis) i teški akutni pankreatitis (SAP, engl. severe acute pancreatitis) [1]. Primećeno je da je težina AP povezana sa vrstom i stepenom ćelijske smrti: teški AP je povezan sa ekstenzivnom nekrozom acinusnih ćelija, dok su kod blagog AP primećene sledeće promene: ekstenzivna apoptotička ćelijska smrt i minimalni stepen nekroze. Prema tome, apoptoza se tumači kao koristan odgovor ćelije na povredu, a izazivanje apoptoze je efikasna strategija za smanjenje težine eksperimentalnog pankreatitisa. Novootkriveni modalitet ćelijske smrti je nekroptoza, koji karakteriše i nekroza i apoptoza, odnosno aktivno je regulisana posebnim genima, a ima tipične morfološke karakteristike nekroze. Nekroptoza postepeno postaje važna tema u oblastima inflamatornih

bolesti [4]. Različiti agensi mogu da izazovu povredu acinusnih ćelija pankreasa. Aktivacijom mononuklearnih makrofaga, dolazi do aktivacije neutrofilnih leukocita, koji dalje oslobađaju velike količine inflamatornih medijatora koji su odgovorni za inflamatorne efekte, kaskadnim mehanizmom. Gubitak lokalne kontrole dovodi do prekomerne nekontrolisane aktivacije inflamatornih ćelija i medijatora. Proinflamatorni citokini se oslobađaju kroz portalnu venu i preko limfe dospevaju u cirkulaciju [5].

Laki oblici upale pankreasa uz adekvatnu terapiju traju oko tri do četiri dana i po pravilu ne ostavljaju posledice. Međutim, početni simptomi lake, srednje i teške upale su isti, tako da lekari ne mogu na osnovu prvog pregleda da znaju o kom obliku je reč. Tipični laboratorijski nalazi kod AP su povećani parametri inflamacije, i povećane vrednosti amilaze i lipaze pankreasa. Prema većini smernica, lipaza je pouzdanija od amilaze [6]. Pouzdanost određivanja amilaze zavisi i od vremena uzimanja uzorka.

CILJ RADA

Brojni biomarkeri su proučavani kao potencijalni rani prediktori ozbiljnosti ove bolesti, tako da se lečenje može optimalno prilagoditi kako bi se sprečile komplikacije. Rana identifikacija pacijenata koji potencijalno mogu razviti teški akutni pankreatitis omogućila bi selekciju pacijenata za rano intenzivno lečenje. U skladu s tim, cilj rada je dati pregled najvažnijih inflamatornih markera koji se koriste, ili se mogu potencijalno koristiti za određivanje težine akutnog pankreatitisa.

INFLAMATORNI MARKERI

Inflamatorna reakcija se pokreće na mestu nastanka oštećenja pankreasa i može dovesti do sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS, engl. systemic inflammatory response syndrome), koji je na kraju odgovoran za većinu morbiditeta i mortaliteta [7]. Poznato je da ekstenzivno oštećenje i nekroza pankreasa dovode do aktivacije enzima, proteaza koje mogu uzrokovati oštećenje krvnih sudova, posledičnu hipovolemiju, hipotenziju, povišeni intraabdominalni pritisak i oštećenje bubrega. Oštećenje acinusnih ćelija pankreasa stimuliše oslobađanje citokina i stvaranje slobodnih radikala [8]. U skladu s tim, neophodno je otkrivanje i određivanje inflamatornih markera čije vrednosti najviše koreliraju sa stepenom oštećenja pankreasa.

Prokalcitonin (PCT, engl. procalcitonin) je prohormon kalcitonina, i u fiziološkim uslovima stvara se samo u C-ćelijama štitaste žlezde. U patološkim stanjima, produkuju ga i ekstratireoidna tkiva, kao što su jetra, pluća, monocitno-makrofagni sistem [9]. Kod zdravih osoba nivo PCT u plazmi je veoma nizak, često skoro nemerljiv, s obzirom da se nakon njegove proteolitičke razgradnje u krv sekretuje aktivan kalcitonin. Povišene vrednosti PCT mogu ukazivati na prisustvo bakterijske infekcije. Serumske vrednosti PCT rastu već nakon 2-4 sata od pojave infekcije, što ga čini senzitivnim biomarkerom za praćenje patoloških stanja gde su uzročnici bakterije - pneumonije, infekcije donjih disajnih puteva, abdominalne sepse, urosepse, infarkta miokarda [10]. Pokazano je da se na osnovu vrednosti PCT može predvideti razvoj infekcijske nekroze pankreasa kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom i, u skladu s tim, kod takvih pacijenata primeniti terapija antibioticima [11]. Serumska vrednost PCT od 3,8 ng/ml ili više u roku od 96 h nakon pojave simptoma ukazuje na nekrozu pankreasa sa osetljivošću i specifičnošću od 93% i 79%, redom [12]. Određivanje serumskog prokalcitonina poslednjih godina je u širokoj upotrebi, za ranu prognozu razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP.

C-reaktivni protein (CRP) je reaktant akutne faze. Predstavlja nespecifičan marker inflamatornih bolesti. Najčešće je korišćen biomarker statusa inflamatornog odgovora. Koristi se rutinski u kliničkoj praksi za procenu težine akutnog pankreatitisa [1]. Određivanje koncentracije CRP ima nekoliko prednosti, a to su tačnost, jednostavnost, pristupačnost i relativno niska cena. Glavno ograničenje određivanja ovog parametra ogleda se u vremenu koje je potrebno da bi serumska koncentracija bila optimalna: oko 72 sata od početka simptoma [13]. Vrednosti CRP iznad 210 mg/ml su korišćene za determinaciju srednje teškog i teškog AP, sa senzitivnošću od 83% i specifičnošću 85% [14]. U skladu s tim, ali i zbog dostupnosti određivanja ovog parametra, u kliničkoj praksi, smatra se značajnim pojedinačnim pokazateljem pankreasne nekroze.

Serumski amiloid A je porodica proteina akutne faze, sintetizovanih u jetri kao odgovor na traumu i upalu tkiva. Učestvuju kao posrednici u ćelijskoj komunikaciji, u okviru imunskog odgovora, delujući kao propagatori

započetog akutnog imunskog odgovora [15]. Istraživanja su pokazala da može biti senzitivniji marker inflamacije u odnosu na CRP [16]. Međutim, rezultati studije jednog nemačkog centra, koristeći drugačiji imunotest u populaciji koja je, takođe, uključivala zdrave subjekte i pacijente sa hroničnim pankreatitisom i malignitetom, nisu podržali ove nalaze [16].

Fosfolipaza A2 (PLA2) pripada porodici enzima koji hidrolizuju fosfolipide. Pored digestivne funkcije u crevnom traktu, fosfolipaza A učestvuje u metabolizmu fosfolipida ćelijskih membrana uključujući prostaglandinsku sintezu, u prenosu ćelijskih signala i u metabolizmu serumskih lipoproteina. Pretpostavlja se da je aktivacija i oslobađanje PLA2 kod akutnog pankreatitisa ne samo odgovorna za nekrozu tkiva povezane sa autodigestijom pankreasa, već je takođe povezana sa razvojem plućnih komplikacija [17]. Studije na životinjama pokazale su da PLA2 može da ošteti dipalmitoil fosfatidilholin, fosfolipid koji ulazi u sastav plućnog surfaktanta, na taj način uzrokujući kolaps alveola [18].

Polimorfonuklearne elastaze (PMN-elastaze) su enzimi koji se oslobađaju iz polimorfonuklearnih leukocita (neutrofila, bezofila, eozinofila). Pokazale su se kao osetljiv marker inflamatornih bolesti, s obzirom da u toku inflamacije dolazi do njihovog preteranog oslobađanja. U akutnom pankreatitisu, maksimalna koncentracija ovog parametra dostiže se prvog dana bolesti, ranije u odnosu na CRP. U jednoj studiji pokazan je značaj vrednosti PMN-elastaze u plazmi za ranu prognozu težine AP u kliničkoj praksi, sa senzitivnošću 92% i specifičnošću 91% za vrednost od 110 mg/L, u periodu od 24 do 72 sata od početka bolesti [19]. Iako bi PMN-elastaza mogla imati značaja za procenu težine AP, određivanje ovog parametra nije uvedeno u rutinsku laboratorijsku upotrebu zbog problema vezanih za testove, sa nereproducibilnim rezultatima testa.

Pentraksin 3 (PTX3) je reaktant akutne faze. Sintetišu ga i oslobađaju makrofagi, monociti i dentritske ćelije, kao odgovor na stimulaciju lipopolisaharidom ili proinflamatornim citokinima. Neka istraživanja [20,21] su pokazala da povišene vrednosti PTX3 koreliraju sa težinom AP, da vrednosti ovog parametra rastu u ranoj fazi AP i koreliraju sa vrednostima interleukina-6 (IL-6), markerom čiji će značaj biti objašnjen u drugom delu rada. Određivanje

PTX3 još uvek nije pogodno za kliničku upotrebu jer se njegova koncentracija trenutno može meriti samo relativno skupim i nedostupnim metodama.

Mijeloperoksidaza (MPO) je enzim koga prevashodno oslobađaju aktivirani neutrofil i smatra se da je uključen u imunski odgovor organizma tokom inflamacije. Prekomerno oslobađanje ovog enzima dovodi do oštećenja tkiva, što je i pokazano u studijama eksperimentalno izazvanog AP. Smatra se da ovaj enzim ima ulogu u nastajanju komplikacija na plućima, s obzirom da je identifikovana aktivnost enzima u plućnom parenhimu kod pacijenata sa AP [20].

CITOKINI. Kao što je prethodno objašnjeno, akutni pankreatitis rezultuje prekomernom aktivacijom leukocita i povećanjem migracije neutrofila na inflamatornom području sa posledičnim oslobađanjem proinflamatornih citokina. Smatra se da su kao posrednici uključeni u progresiju infekcije pankreasa do nekroze, što posledično dovodi do SIRS-a i multiorganske disfunkcije.

Interleukin-6 (IL-6) je važan inflamatorni medijator odgovora akutne faze koji, takođe, može biti značajan za procenu težine akutnog pankreatitisa. Eksperimentalne studije su pokazale da interleukin-6 indukuje produkciju glavnih proteina akutne faze u jetri, uključujući C-reaktivni protein, serumski amiloid A (SAA), haptoglobin, antihimotripsin, fibrinogen i hepcidin, dok inhibira produkciju albumina [22]. U jednoj studiji je pokazano da su povišene vrednosti IL-6 detektovane kod 93% pacijenata 3. i 7. dana od početka AP. Nivoi su bili značajno viši kod teškog pankreatitisa u poređenju sa blagim pankreatitisom trećeg. dana, ali ne i sedmog [23]. Jedno istraživanje je pokazalo da serumska vrednost IL-6 3. dana AP veća od 160 pg/ml ukazuje na perzistentni SIRS i potencijalno otkazivanje organa [24]. Predviđanje teškog pankreatitisa veoma je korisno za prognozu bolesti i odlučivanje o prebacivanju pacijenata sa sumnjom na teški pankreatitis u jedinicu intenzivne nege. U skladu s tim, IL-6 je osetljiv i specifičan marker za predviđanje otkazivanja organa kog teškog AP.

Interleukin-8 (IL-8) je proinflamatorni citokin koji oslobađaju aktivirani makrofagi ili endotelne ćelije. Pripada takozvanim hemokinima, molekulima koji su uključeni u hemotaksu, aktivaciju i degranulaciju neutrofila. U meta-analizi iz 2009. godine pokazano je da IL-6 ima osetljivost od 83,6% i specifičnost od

75,6%, za razliku od osetljivosti od 65,8% i specifičnosti od 66,5%, koju je pokazao IL-8. Ove vrednosti sugerišu da je IL-6 od veće dijagnostičke vrednosti prvog dana. Međutim, čini se da osetljivost IL-6 blago opada tokom vremena sa vrednostima od 72,1% drugog dana i 81,0% trećeg dana, iako ovaj pad nije statistički značajan. Pozitivan odnos verovatnoće IL-8 je značajno veći drugog dana u poređenju sa vrednostima izračunatim prvog dana. Ovo može biti od značaja u kliničkoj praksi, jer je pokazano da ovaj odnos sugerišu da su pacijenti sa višim nivoom IL-8 drugog dana oko 8 puta skloniji teškom toku u poređenju sa pacijentima sa nižim nivoom IL-8 [25].

Interleukin-17 (IL-17) je proinflamatorni citokin kog sekretuju aktivirani T-limfociti. Najvažniji predstavnik familije IL-17 je IL-17A kog proizvode aktivirani memorijski T-limfociti. Ima ulogu u stimulaciji urođenog imunskog odgovora. Tokom AP, ćelijsko oštećenje uzrokovano autodigestijom pankreasa može izazvati aktivaciju i agregaciju CD4+podtipa T-pomoćnih limfocita, koji dalje proizvode IL-17, čime se stimuliše inflamatorni odgovor. Neka istraživanja su pokazala da IL-17A reguliše transkripciju proinflamatornih citokina ili hemokina koji mobilizuju neutrofile kod akutnih inflamatornih bolesti [26]. U poređenju sa zdravim kontrolama, pacijenti sa AP imali su značajno povećanje IL-17 tokom prva 24 sata, sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 85,3% [27]. S obzirom na njegovu potencijalnu prognostičku vrednost, IL-17 se smatra obećavajućim inflamatornim markerom AP.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF- α) je plejotropni citokin koga proizvode makrofagi i koji igra jednu od glavnih uloga u više patofizioloških odgovora na povrede i oštećenja [7]. Ključni je regulator drugih proinflamatornih citokina i molekula adhezije leukocita i primarni je aktivator imunskih ćelija. Dodatno, utiče na smanjenje reaktivnosti T-limfocita, što je od velike važnosti za imunološku homeostazu. Faktor nekroze tumora svoje dejstvo ostvaruje preko dva receptora, TNFR-1 i TNFR-2 [28].

Faktor nekroze tumora alfa ima ulogu i u patogenezi AP, zbog čega se ispituju biološki lekovi koji blokiraju TNF- α u lečenju akutnog pankreatita AP [29]. Najnovije istraživanje iz 2023. godine pokazalo je da povišene vrednosti TNF- α koreliraju sa povišenim vrednostima IL-6 i IL-8, kao i da su sva tri markera povišena kod pacijenata sa teškim AP [30].

ZAKLJUČAK

Kod akutnog pankreatitisa pokreće se niz kompleksnih lančanih reakcija koje dovode do oštećenja acinusnih ćelija pankreasa. Pokretanje lokalnog i sistemskog inflamatornog odgovora povezano je sa komplikacijama i oštećenjem ostalih tkiva i organa. Konvencionalni klinički pristup u predviđanju težine AP ima ograničenja i čini se da je dostigao svoj maksimalni potencijal. S obzirom da je neophodna rana identifikacija pacijenata koji potencijalno mogu razviti teški akutni pankreatitis, poslednjih godina vršena su ispitivanja različitih inflamatornih markera koji bi omogućili ranu selekciju pacijenata sa potencijalno teškim oblikom AP. Najčešće određivan parametar u kliničkoj praksi je CRP, kao nespecifičan marker zapaljenskih bolesti. Nedostatak kod određivanja ovog parametra je dostizanje maksimalne serumske vrednosti tek 72 sata nakon pojave simptoma AP. Brojni biomarkeri su se pokazali osetljivijim za određivanje težine AP, od kojih se izdvaja prokalcitonin, koji je poslednjih godina u širokoj upotrebi, za ranu prognozu razvoja lokalnih komplikacija i multiorganske insuficijencije u AP. Citokini kao posrednici u ćelijskoj komunikaciji imaju značajnu ulogu u svim inflamatornim procesima. Određivanje citokina poslednjih godina je sve više deo kliničke prakse. Najčešće korišćen IL-6 je osetljiv i specifičan marker za predviđanje komplikacija kod teškog AP. Određivanje mnogih inflamatornih markera koji bi služili za procenu AP ima tehničkih i finansijskih ograničenja, međutim, unapređenjem molekularnih metoda, u budućnosti bi se moglo očekivati da njihovo određivanje postane deo kliničke prakse.

LITERATURA:

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
2. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:6218798.
3. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Support in Patients with Severe Acute Pancreatitis-Current Standards. *Nutrients*. 2021;13(5):1498.
4. Wang G, Qu FZ, Li L, Lv JC, Sun B. Necroptosis: a potential, promising target and switch in acute pancreatitis. *Apoptosis*. 2016;21(2):121-9.
5. Surbatovic M, Radakovic S. Tumor necrosis factor- α levels early in severe acute pancreatitis: is there predictive value regarding severity and outcome? *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(7):637-43.

6. Rau CS, Wu SC, Chien PC, Kuo PJ, Chen YC, Hsieh HY, et al. Identification of Pancreatic Injury in Patients with Elevated Amylase or Lipase Level Using a Decision Tree Classifier: A Cross-Sectional Retrospective Analysis in a Level I Trauma Center. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2):277
7. Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, Xu C, Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother*. 2020;132:110770.
8. Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(7):1106-1115.
9. Mustafić S, Brkić S, Prnjavorac B, Sinanović A, Porobić Jahić H, Salkić S. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with sepsis. *Med Glas (Zenica)*. 2018;15(2):93-100
10. Mihajlovski M, Perišić Z, Raspopović M, Petrović N. Serumski biomarkeri sepse. *Medicinski glasnik Specijalne bolnice za bolesti štitaste žlezde i bolesti metabolizma 'Zlatibor'*. 2020;25(77):19-27
11. Kasian VV, Sheiko VD, Mamontova TV, Vesnina LE, Shlykova OA. Procalcitonin in early prediction of acute severe pancreatitis. *Wiad Lek*. 2020;73(7):1370-1372.
12. Rau BM, Kempainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. *Ann Surg* 2007;245:745-54.
13. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen E, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H. Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2001;88(2):222-7.
14. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754.
15. Sack GH Jr. Serum amyloid A - a review. *Mol Med*. 2018;24(1):46
16. Zhang Y, Zhang J, Sheng H, Li H, Wang R. Acute phase reactant serum amyloid A in inflammation and other diseases. *Adv Clin Chem*. 2019;90:25-80.
17. Büchler M, M, Uhl W, Nevalainen TJ. Phospholipase A2. *Handbook of Mediators in Septic Shock*. CRC Press, 2019; p.363-380
18. Iyer H, Elhence A, Mittal S, Madan K, Garg PK. Pulmonary complications of acute pancreatitis. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(2):209-217.
19. Domínguez-Muñoz JE, Villanueva A, Lariño J, Mora T, Barreiro M, Iglesias-Canle J et al. Accuracy of plasma levels of polymorphonuclear elastase as early prognostic marker of acute pancreatitis in routine clinical conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:79-83.
20. Simsek O, Kocael A, Kocael P, Orhan A, Cengiz M, Balci H, Ulualp K, Uzun H. Inflammatory mediators in the diagnosis and treatment of acute pancreatitis: pentraxin-3, procalcitonin and myeloperoxidase. *Arch Med Sci*. 2018;14(2):288-296.
21. Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, Dumnicka P, et al. Plasma pentraxin 3 concentrations in patients with acute pancreatitis. *Clin Lab* 2013;59:1003-8.
22. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Aug 1;10(8):a028456.
23. Sathyanarayan G, Garg PK, Prasad H, Tandon RK. Elevated level of interleukin-6 predicts organ failure and severe disease in patients with acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;22(4):550-4.
24. Jain S, Midha S, Mahapatra SJ, Gupta S, Sharma MK, Nayak B, Jacob TG, Shalimar, Garg PK. Interleukin-6 significantly improves predictive value of systemic inflammatory response syndrome for predicting severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(5):500-506.
25. Aoun E, Chen J, Reighard D, Gleeson FC, Whitcomb DC, Papachristou GI. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and interleukin-8 in predicting severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2009;9(6):777-85.
26. Li G, Chen H, Liu L, Xiao P, Xie Y, Geng X, Zhang T, Zhang Y, Lu T, Tan H, Li L, Sun B. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Front Immunol*. 2021;12:674803.
27. Vlachos S, Tsaroucha AK, Konstantoudakis G, Papachristou F, Trypsianis G, Schizas D, et al. Serum Profiles of M30, M65 and Interleukin-17 Compared With C-Reactive Protein in Patients With Mild and Severe Acute Pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014; 21(12):911-8.
28. Laha D, Grant R, Mishra P, Nilubol N. The Role of Tumor Necrosis Factor in Manipulating the Immunological Response of Tumor Microenvironment. *Front Immunol*. 2021;12:656908
29. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ*. 2019;367:l6227.
30. He J, Yu S, Zhang J. Value of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in early diagnosis of severe acute pancreatitis. *J Clin Hepatol*. 2023;39(7):1657-1664.