



การทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงโดยซีรัมโพรคลีโทนิน

ปวีณญาดา มานูพิรพันธ์ พ.บ.^{1*}

กาจพงศ์ เตชธวานันท์ พ.บ. วว.(อนุสาขาศาสตร์โรกระบบทางเดินอาหาร)¹

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: salapao.muntou@gmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(5) : 315-24

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.37>

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะตับอ่อนอักเสบเป็นภาวะที่พบได้บ่อย มีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงคือ ภาวะช็อกในร่างกายนานหลายวัน ภาวะล้มเหลวและเสียชีวิต ทำให้ในแต่ละปี มีการสูญเสียมูลค่าการรักษาทั้งทางตรงและทางอ้อมเป็นจำนวนมาก การคาดการณ์ความรุนแรงของโรคในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงสามารถช่วยทำนายการเจ็บป่วยและการตายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายจากการรักษาพยาบาลที่เกิดขึ้นจากภาวะแทรกซ้อนของภาวะตับอ่อนอักเสบ โพรคลีโทนินถูกสร้างขึ้น เมื่อมีการอักเสบพบว่าภาวะโพรคลีโทนินสูงทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงได้โดยมีความไวร้อยละ 98 ความจำเพาะร้อยละ 88 ทำให้โพรคลีโทนินถูกนำมาใช้ในการประเมินความรุนแรงของการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง ในผู้ป่วยที่ได้รับ การวินิจฉัยเป็นภาวะตับอ่อนอักเสบ

วัตถุประสงค์: การศึกษาความไวของการทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันชนิดรุนแรง โดยใช้ค่าการติดตามคือ โพรคลีโทนินเทียบกับ Modified Marshall scoring system, BISAP, Ranson, CRP

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่รับการรักษาที่ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2560 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2561

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้าโดยมีการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ปริมาณแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ และรายละเอียดของภาวะตับอ่อนอักเสบ ลักษณะอาการปวดท้อง ไข้ ผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย Complete blood count, FBS, LDH, AST, Triglyceride, Electrolyte, Calcium, Arterial blood gas, C-reactive protein, โพรคลีโทนิน และเอกซเรย์ปอด ข้อมูลต่าง ๆ จะถูกนำไปวิเคราะห์ทำนายโอกาสการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงร่วมกับติดตามอาการและการวินิจฉัยโรคสุดท้ายของผู้ป่วยเพื่อนำมาเปรียบเทียบกับความเชื่อมโยงการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงเมื่อเทียบกับ Modified Marshall scoring system ซึ่งเป็นเป้าหมายหลักและ BISAP, Ranson, CRP ซึ่งเป็นเป้าหมายรองใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS version 22.0

ผลการวิจัย: อุบัติการณ์การเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบมีทั้งสิ้น 13 รายจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตับอ่อนอักเสบทั้งหมด 62 ราย (ร้อยละ 20.96) เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงโดยซีรัมโพรคลีโทนินเปรียบเทียบกับ Modified Marshall scoring system, BISAP, Ranson และ CRP โดยพิจารณาตามพื้นที่ใต้กราฟและ ร้อยละ 95CI พบว่า โพรคลีโทนินมีค่า ร้อยละ 95CI 0.85(0.71-0.98) BISAP 0.84(0.68-0.99) Ranson 0.73(0.55-0.92) CRP 0.58(0.40-0.76) ค่าความแม่นยำสูงสุดคือ BISAP ร้อยละ 91.9 รองลงมา Ranson ร้อยละ 88.7, โพรคลีโทนิน ร้อยละ 77.4 เมื่อเปรียบเทียบความไวของการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงพบว่าซีรัมโพรคลีโทนินมีค่าความไวสูงสุดคือ ร้อยละ 92.3 รองลงมาคือ BISAP มีค่าความไวเท่ากับร้อยละ 69.2 เช่นเดียวกับค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบของโพรคลีโทนินมีค่าสูงสุดคือ ร้อยละ 97.3 แตกต่างจากค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวกที่มีค่า ร้อยละ 48 เมื่อทำการเปรียบเทียบค่าความจำเพาะพบว่าค่าความจำเพาะสูงสุด คือ Ranson มีค่าความจำเพาะ ร้อยละ 100 รองลงมาคือ BISAP เท่ากับ ร้อยละ 98 โดยซีรัมโพรคลีโทนินมีค่าความจำเพาะ ร้อยละ 73.5 สาเหตุของภาวะตับอ่อนเกิดจากแอลกอฮอล์ ร้อยละ 32.26 ภาวะนิ่วในทางเดินน้ำดี ร้อยละ 12.9 ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ร้อยละ 1.61% และไม่ทราบสาเหตุการเกิดมากถึง ร้อยละ 53.23

สรุป: ซีรัมโพรคลีโทนินเป็นพารามิเตอร์หนึ่งที่สามารถนำมาใช้ทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงมีความไวร้อยละ 92.3 และความแม่นยำร้อยละ 77.4 แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากโพรคลีโทนินสามารถถูกรบกวนได้โดยภาวะการอักเสบและการติดเชื้ออื่น การทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงยังคงมีความจำเป็นต้องใช้พารามิเตอร์อื่นช่วยในการประกอบการวินิจฉัยร่วมกัน เพื่อเพิ่มความถูกต้อง แม่นยำ ลดภาวะแทรกซ้อนและค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นจากภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง

คำสำคัญ: โพรคลีโทนิน, พารามิเตอร์, ภาวะตับอ่อนอักเสบ



Prediction of severe pancreatitis with serum procalcitonin

Paveeyada Manupeeraphant ,M.D.^{1*}

Karjpong Techathuvanan, M.D.¹

¹ Faculty of medicine Vajira hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: salapao.muntou@gmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(5) : 315-24

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.37>

Abstract

Background: Acute pancreatitis is a common disease, which defined as an inflammatory process of the pancreas with possible multiple organ involvement inducing multiple organ dysfunction and increased mortality rate. Serum procalcitonin is an enzyme which produced by an inflammatory process. In a recent meta-analysis show sensitivity 98% and specificity 88%.

Objective: Predictive sensitivity of scoring systems, specificity, accuracy and positive and negative predictive values of various markers in prediction of severe pancreatitis.

Sample: Acute pancreatitis patients who were diagnosed at emergency room and out patients department, Department of Medicine, Faculty of Medicine Vajira hospital, Navamindradhiraj University from April 1, 2017 to February 28, 2018.

Methods: This is prospective diagnostic study. We enrolled 62 cases with acute pancreatitis. Baseline data and risk factors were collected including sex, age, alcohol, smoking, weight, height, body mass index and underlying disease. Serum procalcitonin, C reactive protein, Chest X-rays and biochemical markers of BISAP, Ranson and Modified Marshall scoring system were collected. The data will be analyzed to determine the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of severe pancreatitis compared with final diagnosis of patients.

Results: There were 62 acute pancreatitis patients. 13 patients (20.96%) were diagnosed severe pancreatitis. Area under the curves for serum procalcitonin, BISAP, Modified Marshall scoring system, Ranson and C reactive protein in predicting of severe pancreatitis were 0.85, 0.84, 0.83, 0.73 and 0.58. Sensitivity and specificity values of procalcitonin, BISAP, Modified Marshall scoring system, Ranson, C reactive protein were 92.3% and 73.5%, 69.2% and 98%, 69.2% and 95.9%, 46.2% and 100%, 38.5% and 77.6% respectively.

Conclusion: Serum procalcitonin is simple parameter that can be used for diagnosis of severe pancreatitis. Sensitivity of serum procalcitonin was higher than BISAP, Modified Marshall scoring system, Ranson and CRP.

Keywords: Serum procalcitonin, parameter, pancreatitis

บทนำ

ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและจัดว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญอย่างหนึ่ง ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันเป็นภาวะที่มีอาการอักเสบตั้งแต่ระดับอักเสบน้อยที่สามารถหายได้เองจนกระทั่งถึงการอักเสบที่รุนแรงมากทำให้เกิดภาวะของอวัยวะภายในร่างกายหลายอวัยวะล้มเหลว (multiple organ failure) และเสียชีวิต¹⁻² ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของภาวะนี้แต่ในประเทศไทยสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์ 4.9 ถึง 73.4 ต่อแสนประชากร และสูญเสียมูลค่าในด้านการรักษาทั้งทางตรงและทางอ้อมกว่า 2.6 พันล้านเหรียญสหรัฐต่อปี³⁻⁴

จากการศึกษาวิจัยในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าในช่วงปีพุทธศักราช 2531 – 2546 พบว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันลดลงจากร้อยละ 12 เหลือร้อยละ 2 จากการศึกษาพบว่าอัตราการตายจะเพิ่มสูงขึ้น ในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีภาวะความรุนแรงของโรคที่สูงขึ้น สาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีหลายสาเหตุเช่น การดื่มสุราหรือแอลกอฮอล์ ภาวะไขมันในเลือดสูง นิ่วในถุงน้ำดีอุดตัน ยาบางชนิด รวมถึงความผิดปกติทางกายภาพของท่อน้ำดีหรือท่อตับอ่อน เป็นต้น การคาดการณ์ความรุนแรงของโรคสามารถช่วยทำนายการเจ็บป่วยและการตายที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วยได้⁵ ดังนั้นการให้ความช่วยเหลือในการคัดกรองในช่วงต้นที่เหมาะสมกับการดูแลผู้ป่วยและการเลือกของผู้ป่วยสำหรับการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบในปัจจุบันนี้ใช้หลักเกณฑ์การวินิจฉัย 2 ใน 3 ประการต่อไปนี้^{2, 6, 7}

1. มีอาการปวดท้องรุนแรงบริเวณกลางท้องหรือลิ้นปี่ อาจพบปวดร้าวไปหลัง
2. Amylase หรือ Lipase สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติ
3. ตรวจภาพรังสี เช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เข้าได้กับภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันประมาณร้อยละ 15 – 25 สามารถเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบชนิดรุนแรง ทำให้มีการดำเนินโรคที่ไม่ดี ตาม Revised Atlanta classification in 2012 ภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงคือ

ภาวะที่มีอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวอย่างต่อเนื่องนานกว่า 48 ชั่วโมง เป็นสาเหตุของอัตราการตายร้อยละ 12 และร้อยละ 47 จะมีการดำเนินโรคต่อเนื่องทำให้ระบบต่างๆ ในร่างกายล้มเหลวหลายระบบตามมา การประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันและการให้สารน้ำเพียงพอช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้⁸⁻⁹ มีปัจจัยหลายอย่างที่มีสัมพันธ์กับการเกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันชนิดรุนแรง ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี, อ้วน (ค่าดัชนีมวลกาย > 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร²), ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง, มีโรคร่วมที่รุนแรง, มีภาวะกลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (The Systemic Inflammatory Response Syndromes), ค่า Blood urea nitrogen มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, มีการเพิ่มขึ้นของค่า Blood urea nitrogen จากค่าพื้นฐานเดิม, ระดับความเข้มข้นเลือดมากกว่าร้อยละ 44, มีการเพิ่มขึ้นของค่าความเข้มข้นเลือดจากเดิม, มีการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินจากค่าพื้นฐานเดิม, มีน้ำในเยื่อหุ้มปอดที่เห็นได้จากภาพถ่ายทางรังสี, มีการอักเสบของเนื้อเยื่อปอด, พบว่ามีน้ำคั่งรอบๆ ตับอ่อน ซึ่งเป็นผลจากภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งเห็นได้จากภาพถ่ายรังสี⁹

ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันมีความหลากหลายทางอาการ และความรุนแรง การประเมินความรุนแรงของโรคสามารถดูได้จากอาการ ผลทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจทางรังสีวินิจฉัย การวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้อย่างรวดเร็วทำให้สามารถทำการรักษาได้ถูกต้องช่วยป้องกัน และลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้^{1, 10} การประเมินความรุนแรงของภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในระยะแรกของโรคมีความสำคัญ เนื่องจากจะช่วยป้องกัน และลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้แต่ถือเป็นความลำบากในการแยกระดับความรุนแรงน้อยออกจากผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากในระยะแรกของการรักษา เนื่องจาก การดำเนินโรคมีความซับซ้อน ปัจจุบันจึงมีการใช้เครื่องมือในการประเมินความรุนแรงหลายรูปแบบเพื่อประเมินภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงทั้งในรูปแบบที่เป็นระบบคะแนน (Scoring system) โดยใช้อาการทางคลินิกร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในการประเมินคะแนน อาทิเช่น Ranson score, The Acute Physiology and Chronic Health Examination II (APACHE II) score, The Bedside Index

for Severity in Acute Pancreatitis (BISAP) นอกจากนี้ยังมีการใช้ ค่าดัชนีชี้วัดการอักเสบ (Inflammatory marker) ในการประเมินความรุนแรง C reactive protein (CRP) และ ซีรั่มโปรแคลซิโทนิน (Procalcitonin) ซึ่งจะมีค่าสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับตับอ่อนอักเสบแบบรุนแรง²

สำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันและการประเมินความรุนแรงในปัจจุบันมีหลายการศึกษาวินิจฉัยในปัจจุบันได้ใช้ค่าดัชนีชี้วัดการอักเสบและการประเมินภาวะความรุนแรงระบบคะแนนมาทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง อ้างอิงตาม Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus ปี 2012⁷ มาตรฐานสำหรับผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่อายุมากกว่า 18 ปี คือ การพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนเฉพาะที่หรือระบบอื่น (อาการปวดท้องที่ไม่ดีขึ้น หรือมีไข้หรือเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงผิดปกติ) หรือระบบในร่างกายล้มเหลว (≥ 48 ชั่วโมง ภายหลังการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน) คือ ภาวะของระบบทางเดินหายใจ หรือระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือการทำงานของไตล้มเหลว โดยใช้การวินิจฉัยภาวะระบบในร่างกายล้มเหลวตามเกณฑ์ Modified Marshall ≥ 2 ⁷ Staubli SM et al., กล่าวว่าไว้ว่า Ranson สามารถทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงได้โดยมีความไวร้อยละ 75–87 และความจำเพาะร้อยละ 68–77.5 และค่า CRP ที่ 48 ชั่วโมง มีค่าความไวที่ต่ำคือร้อยละ 38–61 และความจำเพาะร้อยละ 89–90⁸ ในขณะที่ Kim BG et al, พบว่า BISAP มีความไวร้อยละ 79.17 ความจำเพาะร้อยละ 88.46 ในการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง¹¹ ซึ่งในการประเมินภาวะตับอ่อนอักเสบในระดับคะแนนไม่ว่าจะ BISAP ซึ่งต้องรอ 24 ชั่วโมงภายหลังการรับไว้รักษาตัวที่โรงพยาบาล หรือ Ranson ที่ต้องรอถึง 48 ชั่วโมง และถึงแม้ว่า CRP เป็นการประเมินโดยใช้พารามิเตอร์เดียว แต่ต้องรอ 48 ชั่วโมง จึงจะได้ผลการทำนายที่มีความไวและความจำเพาะที่ดี ทำให้การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงล่าช้าเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน มูลค่าของค่าใช้จ่ายในการรักษาเพิ่มสูงขึ้น อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเพิ่มสูงมากขึ้นเพิ่มอัตราการรักษาโรงพยาบาลที่นานขึ้น

Procalcitonin คือ 116 อะมิโนแอซิดต้นแบบของ Calcitonin ถูกสร้างมากขึ้น โดย Mononuclear cell ในภาวะที่มีการอักเสบของร่างกาย โปรแคลซิโทนินถูกสร้างขึ้น

เมื่อมีการอักเสบในร่างกายนี้อย่างยิ่งจากเชื้อแบคทีเรีย Lee KJ et al,² พบว่าภาวะที่มีซีรั่มโปรแคลซิโทนินสูงเกินกว่า 0.5 ng/ml สามารถทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงได้ จากการศึกษาของ Staubli SM et al,⁸ พบความไวร้อยละ 88 ความจำเพาะร้อยละ 81 ในขณะที่ Rau BM et al,⁹ พบว่าความไวร้อยละ 93 ความจำเพาะร้อยละ 88 ในการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง ผลของความไวและความจำเพาะของซีรั่มโปรแคลซิโทนินต่อภาวะการอักเสบทำให้ซีรั่มโปรแคลซิโทนินเป็นพารามิเตอร์ใหม่ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงได้ง่าย เนื่องจากมีเพียงพารามิเตอร์เดียวสามารถตรวจทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงได้ภายใน 24 ชั่วโมง ทางผู้วิจัยไม่พบข้อมูลการนำซีรั่มโปรแคลซิโทนินมาใช้ประเมินภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงในประเทศไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อดูความไว ความจำเพาะและความแม่นยำของการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก การศึกษาความไวของการทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง โดยซีรั่มโปรแคลซิโทนินเทียบกับ Modified Marshall scoring system

วัตถุประสงค์รอง การศึกษาความไวของการทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง โดยโปรแคลซิโทนินเทียบกับ BISAP, RANSON, CRP

วิธีการดำเนินงานวิจัย

การศึกษาเป็นการศึกษาในเชิงวินิจัยไปข้างหน้า ประชากรที่ศึกษาคือผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบที่ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอกและห้องตรวจฉุกเฉิน โรงพยาบาลวชิรพยาบาลที่มีการบันทึกเวชระเบียนเป็นลายลักษณ์อักษร และผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2560 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2560 เกณฑ์ในการคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจริงที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ถึง 80 ปีที่รับไว้สังเกตอาการที่ห้องฉุกเฉินหรือรับไว้เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลของ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล และได้รับการตรวจติดตามจนครบกำหนด 48 ชั่วโมง เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วย

ที่อายุน้อยกว่า 18 ปี ผู้ป่วยปฏิเสธการนอนโรงพยาบาลซึ่งเป็นการรักษาตามมาตรฐานการรักษาของผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนการเก็บข้อมูลครบ 48 ชั่วโมง โดยให้คำจำกัดความของนิยามตัวแปรดังนี้

ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (Acute pancreatitis)

คือโรคที่มีการอักเสบของตับอ่อน ผู้ป่วยจะมีการปวดท้องเฉียบพลัน ร่วมกับมีค่าเอนไซม์ตับอ่อนที่สูงผิดปกติ มีผลทั้งต่อตับอ่อนเองและอวัยวะอื่นที่ห่างออกไป โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยพบ 2 ใน 3 ประการต่อไปนี้

1. ปวดท้องรุนแรงบริเวณกลางท้องหรือลิ้นปี่ อาจปวดร้าวไปหลัง

2. Amylase หรือ lipase สูงกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

3. ตรวจภาพรังสีเช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เข้าได้กับภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ของภาวะตับอ่อนอักเสบ ได้แก่ มีการอักเสบกระจายไปบริเวณข้างเคียง, เนื้อเยื่อตับอ่อนเน่าเปื่อย, เนื้อเยื่อตับอ่อนตาย, ถุงน้ำที่ตับอ่อน, ตับอ่อนอักเสบเป็นหนองหรือภาวะแทรกซ้อนตามระบบในร่างกาย (Systemic complication) เช่น ความดันโลหิตช่วงซิสโตลิก Systolic BP < 90 มิลลิเมตรปรอท, เม็ดเลือดขาว > 12,000 /mm³, ไข่ > 38 องศาเซลเซียส มาตรฐานการวินิจฉัย severe pancreatitis โดยใช้ Modified Marshall scoring system ตาม Revised Atlanta classification 2012 โดยนิยามตัวแปรค่าที่ใช้ในการทำนายว่ามีภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง ได้แก่

ซีรัมโพรแคลซิโทนิน > 0.5 ng/ml หรือ

Modified Marshall classification ≥ 2 ข้อ หรือ

CRP > 150 mg/L หรือ

BISAP > 3 ข้อ หรือ

RANSON > 3 ข้อ

ขนาดกลุ่มตัวอย่างสามารถคำนวณได้จากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างดังนี้

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

$$n_{total} = \frac{n}{Prev}$$

โดย n หมายถึง ขนาดตัวอย่าง

n_{total} หมายถึง ขนาดตัวอย่างทั้งหมดที่ต้องใช้ในตรวจวินิจฉัย

$Z_{\alpha/2}$ หมายถึง ค่าสถิติมาตรฐานใต้โค้งปกติที่สอดคล้องกับระดับนัยสำคัญโดยกำหนดระดับนัยสำคัญ $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$

d หมายถึง ขนาดของความคลาดเคลื่อนโดยกำหนดขนาดของความคลาดเคลื่อนที่ 15 % ดังนั้น $d = 0.15$

P หมายถึง ค่าความไวของเครื่องมือ (probability of expected sensitivity โดยอ้างอิงการศึกษาของ Khanna AK. และคณะ¹³ พบว่าค่าความไว (Sensitivity) ของ Procalcitonin in Predicting Severity มีค่าเท่ากับร้อยละ 86.4

Prev หมายถึง ความชุกการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงในประชากรที่จะศึกษา (Prevalence) โดยอ้างอิงจากความชุกการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงในผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาลพบว่าผู้ป่วยมารับบริการที่โรงพยาบาลวชิรพยาบาลได้รับการวินิจฉัยว่าภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง ดังนั้นความชุกภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงเท่ากับ 30 % (Ref)

ดังนั้น Prev = 0.3 สามารถแทนค่าในสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างได้

$$n = \frac{(1.96)^2 0.864(1-0.864)}{(0.15)^2} n = 20.06$$

$$n_{total} = \frac{20.06}{0.3} = 66.86$$

$$n_{adj} = \frac{n}{1-L}$$

โดย n หมายถึง ขนาดตัวอย่าง

n_{adj} หมายถึง ขนาดตัวอย่างจากการปรับขนาดตัวอย่าง

L หมายถึง อัตราการมีข้อมูลขาดหาย

$$n_{adj} = \frac{66.86}{1-0.1} = 74.59 = 75 \text{ คน}$$

จัดเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว ปริมาณแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ และรายละเอียดของภาวะตับอ่อนอักเสบ ลักษณะอาการปวดท้อง ใช้ สัญญาณชีพ ผลการตรวจเลือด Complete blood count, FBS, LDH, AST, Triglyceride, Electrolyte, Calcium, Arterial blood gas, C reactive protein, โพรแคลซิโทนิน และเอกซเรย์ปอด ข้อมูลต่างๆจะถูกนำไปวิเคราะห์ ทำนายโอกาสการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงร่วมกับติดตามอาการและการวินิจฉัยโรคสุดท้ายของผู้ป่วยเพื่อนำมาเปรียบเทียบหาความเชื่อมโยงการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงเมื่อเทียบกับ Modified Marshall scoring system ซึ่งเป็นเป้าหมายหลัก และ BISAP, Ranson, CRP ซึ่งเป็นเป้าหมายรอง

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

1. การเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงนำเสนอโดยใช้ความไวและความจำเพาะ

2. ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การวิเคราะห์และการนำเสนอ ข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วนตามประเภทข้อมูลดังนี้

2.1 ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว และรายละเอียดของภาวะตับอ่อนอักเสบ ลักษณะอาการปวดท้อง ใช้ โดยแจกแจงค่าความถี่ (Frequency) และร้อยละ (Percentage)

2.2 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ ปริมาณแอลกอฮอล์ โดยแจกแจงค่าความถี่ (Frequency) และร้อยละ (Percentage)

3. ข้อมูลจากผลค่าปฏิบัติการและการสำรวจจากแบบบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยของผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน การวิเคราะห์และการนำเสนอแบ่งข้อมูลออกเป็นดังนี้

3.1 ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อุณหภูมิ, อัตราการเต้นของหัวใจ, อัตราการหายใจ, ค่าความดันโลหิต, ความเข้มข้นเลือด, ปริมาณเม็ดเลือด, ค่า blood urea nitrogen, ค่าการทำงานของไตครีเอตินีน, Blood sugar, Aspartate aminotransferase, Lactate dehydrogenase, Triglyceride, Electrolyte, Calcium, Arterial blood gas, C reactive protein, Procalcitonin, เอกซเรย์ปอด นำค่าที่ได้มาทำการแปลผลข้อมูลตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ BISAP, Ranson, Modified Marshall scoring system, Procalcitonin, C reactive protein แบ่งข้อมูลเป็น

เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงและไม่เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ การทำนายบวก การทำนายลบ ความแม่นยำและ area under the curve (AUC) โดยใช้ Crosstabs การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS for ios version 22.0

ผลการศึกษา

ระหว่างวันที่ 1 เมษายน 2560 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2561 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบทั้งสิ้น 75 ราย ถูกคัดออกตามเกณฑ์การคัดออก 13 ราย จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าทั้งสิ้น 62 รายโดยจำนวนนี้ได้รับการวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง 13 ราย (ร้อยละ 20.96)

สำหรับการศึกษาในกลุ่มประชากรภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันพบว่าประชากรส่วนใหญ่เป็นเพศชายมีจำนวนทั้งสิ้น 44 ราย (ร้อยละ 71) อยู่ในช่วงอายุ 40-59 ปี จำนวนทั้งสิ้น 25 ราย (ร้อยละ 40.3) และมีปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ที่ค่อนข้างสูง ดังแสดงในตารางที่ 1

สาเหตุการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในกลุ่มประชากรที่ทำให้เกิดศึกษาพบว่าส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุการเกิดพบมากถึง 29 ราย (ร้อยละ 46.77) รองลงมาคือแอลกอฮอล์ 20 ราย (ร้อยละ 32.26) และน้อยสุด คือภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงพบ 1 ราย (ร้อยละ 1.61) ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงโดยซีรัมโพรแคลซิโทนินเปรียบเทียบกับ Modified Marshall scoring system, BISAP, Ranson และ CRP โดยพิจารณาตามพื้นที่ใต้กราฟและร้อยละ 95CI figure1 พบว่า ซีรัมโพรแคลซิโทนินมีค่าร้อยละ 95CI 0.85(0.71-0.98) BISAP 0.84(0.68-0.99) Ranson 0.73(0.55-0.92) CRP 0.58(0.40 0.76) แสดงในตารางที่ 3

จากการศึกษาพบว่าพารามิเตอร์แต่ละพารามิเตอร์สามารถทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงได้แตกต่างกัน BISAP ที่มากกว่า 2 ข้อพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอ่อนอักเสบรุนแรงทั้งสิ้น 9 ราย (ร้อยละ 90) จากผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่คำนวณ BISAP มากกว่า 2 ข้อทั้งหมด Ranson ที่มากกว่า 3 ข้อ พบผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบรุนแรง 6 ราย (ร้อยละ 100) CRP มากกว่า 150 mg/L พบตับอ่อนอักเสบรุนแรง 5 ราย (ร้อยละ 31.25) และซีรัมโพรแคลซิโทนิน >0.5 ng/ml พบตับอ่อนอักเสบรุนแรง 12 ราย (ร้อยละ 48) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 1:

แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
Male	44	71
Female	18	29
Age		
<40	16	25.8
40-59	25	40.3
>=60	21	33.9
Comorbidities		
Diabetes	18	29
Hypertension	19	30.6
Dyslipidemia	13	21
Stroke	3	4.8
Liver	4	6.4
BMI		
<18.5	7	11.3
18.5-24.99	34	54.8
25-29.99	11	17.7
>=30	10	16.1
Alcohol		
No	12	19.4
<40	15	24.2
41-80	12	19.4
81-120	17	27.4
>120	6	9.7
Smoke		
No	27	43.5
<10	18	29
11-20	14	22.6
>20	3	4.8

ตารางที่ 2:

แสดงสาเหตุการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

	Frequency	Percent
Alcohol	20	32.26 %
Gallstone	12	19.36 %
Hypertriglyceridemia	1	1.61 %
Idiopathic	29	46.77 %

ตารางที่ 3:

AUC (95%CI) of Severe acute pancreatitis

AUC (95%CI)	Severe pancreatitis
BISAP	0.84 (0.68-0.99)
Ranson	0.73 (0.55-0.92)
CRP	0.58 (0.4-0.76)
Procalcitonin	0.85 (0.71-0.98)

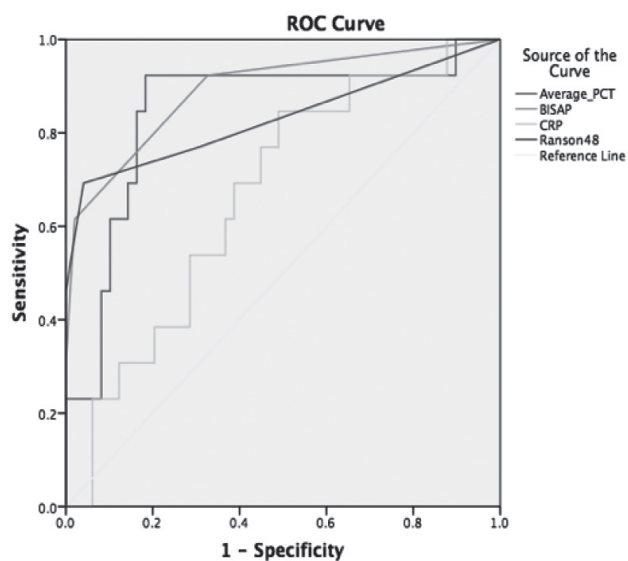


Figure 1: AUC comparing various scoring system

ตาราง 4:

Incidence of severe pancreatitis in various scoring system

Markers	No.(%)	SAP(n)
BISAP	<2	7.69(4)
	>=2	90(9)
Ranson	<3	12.5(7)
	>=3	100(6)
CRP	<150	17.39(8)
	>=150	31.25(5)
Procalcitonin	<0.5	2.7(1)
	>=0.5	48(12)

จากตารางที่ 5 จะพบว่า ค่าความแม่นยำสูงสุดคือ BISAP ร้อยละ 91.9 รองลงมา Ranson ร้อยละ 88.7, ซีรัมโพรแคลซิโทนิน ร้อยละ 77.4 เมื่อเปรียบเทียบความไวของการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงพบว่า ซีรัมโพรแคลซิโทนินมีค่าความไวสูงสุดคือ ร้อยละ 92.3 รองลงมาคือ BISAP มีค่าความไวเท่ากับร้อยละ 69.2 เช่นเดียวกับค่าทำนายเมื่อผลเป็นลบของซีรัมโพรแคลซิโทนิน มีค่าสูงสุดคือร้อยละ 97.3 แตกต่างจากค่าทำนายเมื่อผลเป็นบวก ที่มีค่าร้อยละ 48 เมื่อทำการเปรียบเทียบค่าความจำเพาะพบว่า ค่าความจำเพาะสูงสุดคือ Ranson มีค่าความจำเพาะร้อยละ 100 รองลงมาคือ BISAP เท่ากับร้อยละ 98 โดยซีรัมโพรแคลซิโทนิน มีค่าความจำเพาะร้อยละ 73.5

บทวิจารณ์

จากการศึกษาวิจัยพบผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงทั้งสิ้น 13 ราย จากผู้ป่วยภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันทั้งสิ้น 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.96 โดยเมื่อพิจารณาถึงความไว การเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงด้วยซีรัมโพรแคลซิโทนินคือ ร้อยละ 92.3 ค่าความจำเพาะร้อยละ 73.5 ค่าความแม่นยำ ร้อยละ 77.4 ค่าทำนายลบร้อยละ 97.3 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงเมื่อเทียบกับผลการศึกษาของ Khanna¹³ เมื่อพิจารณาพารามิเตอร์อื่น พบว่าค่าความจำเพาะค่าทำนายลบและความแม่นยำของ BISAP, Ranson และ CRP ของการศึกษามีค่าใกล้เคียง เมื่อเทียบกับผลการศึกษาของ Khanna¹³ เช่นกัน โดยพบว่า ความจำเพาะร้อยละ 98, ร้อยละ 100, ร้อยละ 77.6 ค่าทำนายลบ ร้อยละ 92.3, ร้อยละ 87.5, ร้อยละ 82.6 ค่าความแม่นยำ ร้อยละ 91.9, ร้อยละ 88.7 ร้อยละ 69.4 ตามลำดับ

ค่าซีรัมโพรแคลซิโทนินมีค่าสูงขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบหรือการติดเชื้ออื่นร่วมทั้งติดเชื้อแบคทีเรียและติดเชื้อรา ในการศึกษาที่ผู้วิจัยพบว่ามีค่าการทำนายบวกต่ำกว่า

การศึกษาอื่น เมื่อทำการติดตามไปในการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมทั้ง สาเหตุจากภาวะแทรกซ้อนของภาวะตับอ่อนอักเสบหรือการติดเชื้ออื่น เช่น ปอดอักเสบหรือทางเดินน้ำดีอักเสบ เป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ค่าซีรัมโพรแคลซิโทนินสูงขึ้นได้ ในผู้ที่ไม่มีภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงเป็นเหตุให้ค่าทำนายบวกต่ำกว่าความเป็นจริง

เมื่อพิจารณาพารามิเตอร์อื่นได้แก่ Ranson และ CRP พบว่ามีค่าความไวต่ำเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น CRP สร้างจากเซลล์ตับในช่วงที่มีการอักเสบอาจพบมีค่าเพิ่มขึ้นสูงสุดในกระแสเลือดล่าช้าถึง 72-96 ชั่วโมง ในการศึกษาเก็บค่า CRP ตามมาตรฐานการวินิจฉัยเพื่อทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงที่ 48 ชั่วโมงภายหลังจากการรับการวินิจฉัยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันทำให้ค่า CRP อาจต่ำกว่า 150 mg/L ทำให้ค่าความไวในการวินิจฉัยต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ผลของ Ranson พบความไวต่ำเมื่อทำการศึกษาในการศึกษาอื่น พบว่า Ranson มีค่ารับกวนได้ในสาเหตุของกลุ่มการวินิจฉัย และการรักษาพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ในทางเดินน้ำดีและยังไม่ได้ได้รับการรักษาตรวจพบ Ranson มีค่ามากกว่า 3 ได้มากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มตับอ่อนอักเสบจากแอลกอฮอล์ที่ได้รับการให้สารน้ำอย่างเหมาะสมและหยุดแอลกอฮอล์มาเป็นระยะเวลาหนึ่ง ทำให้เกลือแร่ ความดันกรดต่างในร่างกาย การรั่วของสารน้ำน้อย ออกซิเจนในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่ดีเป็นผลให้คะแนน Ranson น้อย ประชากรส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยแอลกอฮอล์ และไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่ชัดเจนเป็นสาเหตุหนึ่งที่มีความไวต่ำกว่าการศึกษาวิจัยอื่นได้

ผลจากการศึกษาวิจัยนี้พบว่าการใช้พารามิเตอร์เพียงตัวใดตัวหนึ่งในการทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง ในอนาคตพบว่ามีควมน่าเชื่อถือค่อนข้างต่ำและอาจพบข้อผิดพลาดผลลบลงเกิดขึ้น

ตารางที่ 5:

แสดง sensitivity, specificity, PPV, NPV, Accuracy of severe pancreatitis

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
BISAP	69.2	98	90	92.3	91.9
Ranson	46.2	100	100	87.5	88.7
CRP	38.5	77.6	31.3	82.6	69.4
Procalcitonin	92.3	73.5	48	97.3	77.4

สรุป

ซีรัมโพแคลซิโทนินเหมาะสมสำหรับคัดกรองภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันเนื่องจากมีค่าความไวที่สูง สามารถใช้ตรวจได้ใน 24 ชั่วโมง และมีการถูกรบกวนที่ต่ำแต่อาจตรวจพบค่าผลบวกลงได้เนื่องจากมีค่าการทำนายบวกที่ต่ำ

ข้อจำกัดการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาผู้ป่วยเพียงหนึ่งโรงพยาบาลและไม่ได้ทำการตรวจติดตามผลในระยะยาว จำนวนผู้ที่รับการศึกษา น้อยกว่าขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ และเนื่องจากซีรัมโพแคลซิโทนินถูกสร้างขึ้นเมื่อร่างกายมีการอักเสบทำให้เมื่อมีการอักเสบหรือการติดเชื้อ ทำให้ซีรัมโพแคลซิโทนินมีค่าที่สูงขึ้น ได้เกิดผลบวกลงได้ การวินิจฉัยหรือการคัดกรองภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงยังควรใช้พารามิเตอร์อื่นหลายพารามิเตอร์ประกอบกันเพื่อความถูกต้องแม่นยำของการวินิจฉัยมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. HPB surgery. World J hepatic Pancreatic-Biliary Surg. 2013; 2013:367581.
2. Lee KJ, Kim HM, Choi JS, Kim YJ, Kim YS, Cho JH. Comparison of Predictive Systems in Severe Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification. Pancreas. 2016; 45(1):46-50.
3. Fagenholz PJ, Fernandez-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. Pancreas. 2007; 35(4):302-7.
4. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. Gastroenterology. 2002;122(5):1500-11.
5. Lippi G, Valentino M, Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the HolyGrail. Crit Rev Lab Sci. 2012;49(1):18-31.
6. Sternby H, Hartman H, Johansen D, Thorlacius H, Regner S. Predictive Capacity of Biomarkers for Severe Acute Pancreatitis. European surgical research Europaischechirurgische For schung Recherches chirurgicales europeennes. 2016;56(3-4):154-63.
7. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62(1):102-11.
8. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. Crit Pancreatitis Rev Clin Lab Sci 2015;52(6):273-83.
9. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler 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. Annals Surg 2007;245(5):745-54.
10. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. J Clin Pathol. 2006;59(4):340-4.
11. Kim BG, Noh MH, Ryu CH, Nam HS, Woo SM, Ryu SH, et al. A comparison of the BISAP score and serum procalcitonin for predicting the severity of acute pancreatitis. Korean J Int Med 2013;28(3):322-9.
12. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. J Biomed Inform 2014;48:193-204.
13. Khanna AK, Meher S, Prakash S, Tiwary SK, Singh U, Srivastava A, et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. HPB surgery: World J Hepatic Pancreatic Biliary Surg 2013;2013:367581.