

PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ PRO- I ANTI-INFLAMATORNIH CITOKINA U PROCENI TEŽINE I ISHODA AKUTNOG PANKREATITISA

Darko Mirković¹, Maja Šurbatović², Nikola Filipović², Sonja Radaković³

¹Klinika za opštu i vaskularnu hirurgiju VMA

²Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju VMA

³Zavod za preventivnu medicinu VMA

Kratak sadržaj: Akutni pankreatitis (AP) je praćen značajnim morbiditetom i mortalitetom i izmenjenim imunskim odgovorom. Cilj istraživanja je bila procena prognostičke vrednosti pro-inflamatornih citokina interleukina (IL)-8, faktora nekroze tumora (TNF)- α i anti-inflamatornih receptorskog antagoniste interleukina-1 (IL-1ra) i IL-10 u smislu težine i ishoda AP. U plazmi 20 pacijenata sa AP prvog, trećeg i petog dana određivana je koncentracija citokina ELISA testovima. Prema težini AP bili su podeljeni u dve grupe: lakšu (AP + sindrom sistemskog inflamatornog odgovora – SIRS) – 20% i težu (AP + sindrom multiple organske disfunkcije – MODS) – 80% pacijenata. Mortalitet je iznosio 60%. Koncentracije svih citokina bile su veće u grupi AP+MODS i kod umrlih ($p < 0,01$) osim TNF- α (veći kod preživelih) ($p < 0,01$). Svi ispitivani citokini su pouzdani prediktori težine i ishoda AP.

Cljučne reči: akutni pankreatitis, citokini, težina, ishod

Uvod

Akutni pankreatitis je često oboljenje, sa incidencijom u rasponu od 30–50/100 000 stanovnika godišnje kada se u obzir uzmu rekurentni ataci. U 15–20% slučajeva postoji teška, tj. nekrotizirajuća forma akutnog pankreatitisa, povezana sa stopom mortaliteta od najmanje 20% ili značajno većom ako se razvije sekundarna pankreatična infekcija i sepsa. Baš u ovoj grupi teškog akutnog pankreatitisa postoje veliki problemi u lečenju uprkos modernoj intenzivnoj terapiji. Osnovni patofiziološki mehanizmi još uvek nisu razjašnjeni u potpunosti. U osnovi, problem je u tome što još uvek ne postoji efikasna terapija usmerena direktno na osnovne uzročne patofiziološke mehanizme. U ovom trenutku moguća je samo suportivna terapija funkcije organa.

Težak akutni pankreatitis je oboljenje kojim uglavnom upravljaju njegove komplikacije. Glavni problemi

koji tek treba da se reše obuhvataju septičke komplikacije, često prouzrokovane bakterijama primarno crevnog porekla, i sindrom multiple organske disfunkcije (MODS), koji je povezan sa visokim mortalitetom od 30–50% (1). Dakle, težak akutni pankreatitis predstavlja formu akutnog pankreatitisa udruženog s disfunkcijom organa (2).

Pankreatična sepsa sa bakterijskom kontaminacijom pankreatičnog i peripankreatičnog nekrotičnog tkiva sa crevnim bakterijama značajno povećava mortalitet. Infektivni problemi nastaju tokom vremena i relativno su retki tokom prve ili druge nedelje ali se onda postepeno povećavaju, a njihova težina korelira sa veličinom nekroze pankreasa. Insuficijencija crevne barijere i bakterijska translokacija iz creva su proučavane u različitim eksperimentalnim modelima akutnog pankreatitisa. Pojedini delovi crevne barijere, npr. imunski, bakterijski i morfološki delovi (uključujući mukus, epitelijum, endotelijum i intersticijum) međusobno reaguju i zavisni su jedni od drugih.

Pankreatitisom indukovana hipovolemija zbog povećane permeabilnosti endotelijalne barijere i crevnog arteriovenskog šantovanja je rani fenomen posle nastanka akutnog pankreatitisa. Usled toga može se javiti intestinalna ishemija i reperfuziono oštećenje,

Adresa autora:

Docent dr sc. med. Darko Mirković
Klinika za opštu i vaskularnu hirurgiju
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Tel.: 2661–122; Faks: 666–164
e-mail: ljdm@EUnet.yu

praćeno oslobađanjem kiseoničnih slobodnih radikala koji indukuju sintezu i oslobađanje različitih medijatora inflamacije, kao što su citokini, dovodeći do egzacerbacije oštećenja tkiva i multiple organske disfunkcije.

Jedna od najtežih komplikacija akutnog pankreatitisa je pneumonija. Najnovije istraživanje pokazuje da akutni pankreatitis oštećuje funkciju eliminisanja bakterija iz pluća, dok tako nastala pneumonija produžava trajanje i pogoršava tok akutnog pankreatitisa (3).

Danas se smatra da je u osnovi patogeneze pankreatitisa neadekvatna aktivacija proteolitičkih enzima koja prouzrokuje autodigestiju. Oslobađaju se intracelularni lizozomalni enzimi, tripsinogen se aktivira u tripsin, što aktivira kaskadu fosfolipaza, elastaza, kalikreina i drugih medijatora. Dolazi do povećane migracije neutrofila u pankreas, a to za posledicu ima oslobađanje čitavog niza inflamatornih citokina: interleukin (IL)-1, IL-8, faktor nekroze tumora (TNF)- α , IL-10 i receptorskog antagoniste interleukina-1 (IL-1ra), IL-6, IL-4 i drugih (4).

Cilj ovog istraživanja je bio da se utvrdi značaj pojedinih pro- (IL-8, TNF- α) i anti-inflamatornih (IL-1ra, IL-10) citokina u prognozi ishoda i težine akutnog pankreatitisa.

Ispitanici i metode

Ispitivanje je obuhvatilo 20 pacijenata muškog pola prosečne starosti 52,3 godine (raspon: 33–75), kojima je postavljena dijagnoza akutnog pankreatitisa. Ispitanici su hospitalno lečeni u Odeljenju intenzivne terapije Klinike za anesteziologiju i intenzivnu terapiju VMA u Beogradu u toku 2002. i 2003. godine. Ispitanici su prema težini akutnog pankreatitisa podeljeni u dve grupe: lakšu (akutni pankreatitis sa sindromom sistemskog inflamatornog odgovora – SIRS) koja je obuhvatila 4 pacijenta, odnosno 20% i težu (akutni pankreatitis sa sindromom multiple organske disfunkcije – MODS) sa 16 pacijenata, odnosno 80%. Pacijenti su prema ishodu bolesti takođe bili podeljeni u dve grupe: grupu preživelih i grupu umrlih. U grupu preživelih ušli su svi oni koji su bili živi 60 dana nakon uzimanja poslednjeg uzorka krvi za analizu. Preživelo je 8 pacijenata (40%), dok je umrlo njih 12 (60%).

Uzorci krvi su kod svih pacijenata uzimani na dan postavljanja dijagnoze, zatim trećeg i petog dana. U uzorcima plazme pacijenata određivana je koncentracija sledećih citokina: IL-8, TNF- α , IL-1ra i IL-10. Koncentracija IL-1ra određivana je komercijalnim ELISA kitom Quantikine R&D Systems USA; a koncentracije IL-8, TNF- α i IL-10 određivane su komercijalnim ELISA kitovima MILENIA BIOTEC, Germany. Koncentracija svih citokina izražena je u pg/mL.

U statističkoj analizi korišćeni su odgovarajući parametarski odnosno neparametarski testovi za utvrđivanje značajnosti razlike između ispitivanih grupa, a u cilju identifikacije prediktora težine i ishoda od multiplih statističkih metoda upotrebljene su faktorska i diskriminaciona analiza. Nivo značajnosti je usvojen na $p < 0,05$, a visoke značajnosti na $p < 0,01$.

Rezultati

Tabela I prikazuje deskriptivne parametre pro- i anti-inflamatornih citokina u pacijenata sa akutnim pankreatitisom (AP).

Prosečne vrednosti IL-8 pokazuju statistički visoko značajne razlike ($p < 0,01$) između grupe preživelih i umrlih. Ova razlika je nastala zbog toga što su prosečne vrednosti IL-8 bile 2,3 puta veće u grupi umrlih. Prosečne vrednosti TNF- α pokazuju statistički visoko značajne razlike ($p < 0,01$) u odnosu na navede grupe. Ova razlika je nastala zbog toga što su prosečne vrednosti TNF- α bile 2,2 puta veće u grupi preživelih. Prosečne vrednosti IL-1ra pokazuju statistički visoko značajne razlike ($p < 0,01$) u odnosu na dve posmatrane grupe. Ova razlika je nastala zbog toga što su prosečne vrednosti IL-1ra bile 2,7 puta veće u grupi umrlih. Prosečne vrednosti IL-10 pokazuju statistički visoko značajne razlike ($p < 0,01$) u odnosu na dve posmatrane grupe. Ova razlika je nastala zbog toga što su prosečne vrednosti IL-10 bile 1,4 puta veće u grupi umrlih. Opisane razlike pokazuju *Tabela II*.

Prosečne vrednosti IL-8 pokazuju statistički visoko značajne razlike ($p < 0,01$) između grupe sa lakšom kliničkom slikom (AP+SIRS) i grupe sa težom kliničkom slikom (AP+MODS). Ova razlika je nastala zbog toga što su prosečne vrednosti IL-8 bile 60 puta veće u grupi AP+MODS. Prosečne vrednosti ostala tri citokina su statistički visoko značajno veće takođe

Tabela I Deskriptivni parametri pro- i anti-inflamatornih citokina

	N	Arit. Sred.	SD	SE	Min	Max.	Med.
Proinflamatorni citokini (pg/mL)							
IL-8	20	1366,5	4085,28	1291,88	0,00	12989,00	1084,60
TNF- α	20	0,83	1,02	0,32	0,00	2,80	0,96
Antiinflamatorni citokini (pg/mL)							
IL-1ra	20	393,50	473,06	149,59	28,00	1472,00	492,00
IL-10	20	38,60	55,52	17,55	2,00	149,00	67,00

Tabela II Prosečne vrednosti ispitivanih citokina u odnosu na ishod akutnog pankreatitisa

	N	Umrli		Preživeli		Verovatnoća
		Arit. Sred.	SD	Arit. Sred.	SD	
Proinflamatorni citokini (pg/mL)						
IL-8	20	1320,4	3558,5	565,6	1647,5	p<0,01
TNF- α	20	2,6	3,8	5,7	34,8	p<0,01
Antiinflamatorni citokini (pg/mL)						
IL-1ra	20	1316,7	1827,2	479,4	979,2	p<0,01
IL-10	20	246,5	968,6	180,6	900,15	p<0,01

Tabela III Prosečne vrednosti ispitivanih citokina u odnosu na težinu akutnog pankreatitisa

	N	MODS		SIRS		Verovatnoća
		Arit. Sred.	SD	Arit. Sred.	SD	
Proinflamatorni citokini (pg/mL)						
IL-8	20	1194,8	3521,9	19,9	36,3	p<0,01
TNF- α	20	5,7	29,6	0,34	0,34	p<0,01
Antiinflamatorni citokini (pg/mL)						
IL-1ra	20	1077,7	1635,4	182,4	318,7	p<0,01
IL-10	20	277,2	1059,4	4,0	2,85	p<0,01

Tabela IV Faktorska opterećenja pro- i anti-inflamatornih citokina kod akutnog pankreatitisa

Posmatrane varijable	Faktor 1
Pro-inflamatorni citokini	
IL-8	0,998
TNF- α	0,955
Anti-inflamatorni citokini	
IL-1ra	0,991
IL-10	0,984

u grupi AP+MODS i to: TNF- α 43.5 puta, IL-1ra 6 puta, a IL-10 čak 70 puta (Tabela III).

Tabela IV prikazuje faktorska opterećenja ispitivanih pro- i anti-inflamatornih citokina kod akutnog pankreatitisa. U grupi pro-inflamatornih citokina IL-8 je za prognozu ishoda bio značajniji od TNF- α . U grupi anti-inflamatornih citokina IL-1ra je bio značajniji od IL-10 za prognozu ishoda AP.

Tumačenje dobijenih vrednosti diskriminacione analize pokazuje da, u odnosu na ishod AP, IL-8 utiče negativno, odnosno povećane vrednosti IL-8 upućuju na smrtni ishod sa statistički visokom značajnošću. Što se tiče TNF- α , postoji tendencija da povećane vrednosti ukazuju na preživljavanje, ali ne dostiže se

statistička značajnost. Povećane vrednosti IL-1ra i IL-10 upućuju na smrtni ishod sa visokom statističkom značajnošću.

Povećane vrednosti TNF- α i IL-8 upućuju na težu kliničku sliku (AP+MODS) sa statistički visokom značajnošću. Povećane vrednosti IL-10 i IL-1ra upućuju na težu kliničku sliku (AP+MODS) sa statistički visokom značajnošću. IL-10 je u tom smislu 3 puta bolji prediktor u odnosu na IL-8.

Diskusija

Imuno-inflamatorna kaskada SIRS-a i MODS-a udruženog s akutnim pankreatitisom (AP) je vrlo komplikovana. Po konceptu tzv. »imunske disonance« (5), pored medijatora samog po sebi, dinamika kontrolnih mehanizama, koji ne uspevaju da koncentracije i odnos sekrecije medijatora održe unutar fizioloških granica, ugrožava integritet organizma u ovim uslovima.

Ključna uloga regulatornih mehanizama čini akutni pankreatitis oboljenjem celularnih interakcija, a citokine »biološkim cijanidnim kapsulama« (6).

IL-8 je, u istraživanju autora, bio najbolji prediktor, od svih pro-inflamatornih citokina, i teže kliničke slike i smrtnog ishoda kod akutnog pankreatitisa. Saglešno sa ovim je i istraživanje Pooran-a i sar. (4) koji su pokazali da od svih inflamatornih citokina IL-8 najbolje pozitivno korelira sa težinom akutnog pan-

kreatitisa. Ovaj citokin se javlja najranije u serumu pacijenata sa AP, a za razliku od drugih (IL-6), njegova koncentracija ostaje povećana tokom dužeg vremenskog perioda. Zbog toga se IL-8 može koristiti kao prediktor težine oboljenja danima nakon nastanka AP. Pooran i sar. (4) su u svom istraživanju utvrdili da povećane vrednosti IL-8 i TNF- α pozitivno koreliraju s težinom AP; postojala je statistički značajna razlika između koncentracije ovih citokina kada su se poredile grupe sa težom i lakšom formom AP.

Teški slučajevi akutnog pankreatitisa evoluiraju u multisistemsko inflamatorno stanje koje rezultuje akutnim respiratornim distress sindromom (ARDS), renalnom insuficijencijom, sekvestracijom tečnosti, hepatičnom insuficijencijom, šokom i smrtnim ishodom. Smatra se da su ove manifestacije teškog AP rezultat lokalne i sistemske prevelike produkcije proinflatornih i anti-inflatornih citokina.

IL-10 inhibira sintezu i oslobađanje proinflatornih citokina, smatra se potentnim anti-inflatornim citokinom. Grupa autora (7) je ispitala efekte IL-10 kod pacova sa 100% letalnim pankreatitisom da bi utvrdili njegov efekat na produkciju proinflatornih citokina i preživljavanje. Zaključili su da davanje IL-10 značajno redukuje produkciju amilaza, IL-1, IL-6 i poboljšava preživljavanje. Ako bi se utvrdilo da se isto događa i kod akutnog pankreatitisa kod ljudi to bi imalo velikog značaja. Klinička i bazična istraživanja su pokazala da masivan sistemski inflamatorni odgovor, a ne pankreatitis sam po sebi, dovodi do smrtnog ishoda u slučajevima teškog nekrotizirajućeg pankreatitisa. Stoga bi »isključivanje« ovog inflamatornog odgovora bio veliki uspeh. Većina pacijenata sa akutnim pankreatitisom javlja se lekaru u roku od 12 do 18 sati nakon početka bolova, a produkcija proinflatornih citokina dostiže pik tek 36 do 48 časova sa rezultatnim MODS-om koji počinje nakon 72 sata. Zbog toga, postoji klinički »terapijski prozor« da se prevenira disfunkcija udaljenih organa koja je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod AP. Nasuprot mišljenju da bi tokom ovog terapijskog prozora primena IL-10 bila korisna, autori ovog rada su stava da predlog primene IL-10 treba uzeti sa velikom rezervom. U ovoj studiji, diskriminaciona analiza koncentracije IL-10 je pokazala da je on dobar prediktor teže kliničke slike i smrtnog ishoda. Rezultate ovog istraživanja potvrđuju zaključci studije Simovića i sar. (8) da su koncentracije IL-10 u plazmi pacijenata sa teškim AP bile veoma povećane, naročito kod onih pacijenata koji su umrli.

Najnovija istraživanja pokazuju koliko je komplikovan sistem citokinske signalizacije u AP i posledičnoj sepsi i da u regulatornim mehanizmima postoji preklapanje. Zbog toga pojedinačni antagonist bilo kog citokina ne može da poboljša preživljavanje u AP ili sepsi bilo kog porekla (9).

Frossard sa saradnicima (10) je proučavao citokine u teškom akutnom pankreatitisu kod ljudi. Na-

veo je da su koncentracije TNF- α u plazmi bile povećane zajedno sa drugim citokinima kao što je IL-1 β . IL-8 je takođe bio povećan kod pacijenata sa teškom formom oboljenja. Utvrđena je pozitivna korelacija između koncentracija IL-8 u plazmi i elastaze neutrofila. Oba elementa reflektuju aktivaciju neutrofila. Frossard (11) akutni pankreatitis naziva »citokinskom olujom sa gromovima«.

Kod pacijenata sa akutnim pankreatitisom, u ovom istraživanju, IL-8 i IL-1ra su bili najbolji prediktori i težine kliničke slike i ishoda, a njihove povećane koncentracije su upućivale na težu kliničku sliku i smrtni ishod (80 % pacijenata sa MODS-om, mortalitet 60%). Slične rezultate dobili su i Dugernier i sar. U istraživanju pacijenata sa teškim akutnim pankreatitisom ovi autori (12) navode da trajanje i stepen povećanja nivoa IL-8 u sistemskoj cirkulaciji snažno i pozitivno korelira s lokalnim i udaljenim oštećenjima i ishodom. IL-1ra je takođe pozitivno korelirao sa težinom kliničke slike i MODS-om. Ova dva citokina su u njihovom istraživanju bili najraniji detektabilni citokini.

Prethodno istraživanje autora usmereno na aktivnost TNF- α u krvi bolesnika sa sepsom različite težine (60 % pacijenata je kao osnovno oboljenje imalo AP) je pokazalo da povećane vrednosti TNF- α upućuju na veće preživljavanje. Svi pacijenti koji su imali vrednost TNF- α preko 200 pg/mL su preživeli (13). Rezultati prikazani u ovom istraživanju takođe pokazuju da povećane vrednosti TNF- α predstavljaju indikator bolje prognoze u smislu preživljavanja, a da pacijenti sa težom kliničkom slikom i letalnim ishodom imaju vrlo male vrednosti TNF- α u krvi. Jedan od mogućih mehanizama smanjenja vrednosti TNF- α je prisustvo solubilnih TNF receptora. Drugi mehanizam bi bio odnos između IL-10 i TNF- α . IL-10 inhibira TNF- α . Karakozis sa sar. (14) je u svom istraživanju na animalnom modelu pokazao značajno niže koncentracije TNF- α u grupi pacova tretiranih sa IL-10 u odnosu na kontrolnu grupu.

Brivet i sar. (15) su takođe svoje istraživanje fokusirali na pro-inflatorni i anti-inflatorni odgovor u AP. I oni su utvrdili da povećane vrednosti TNF- α , a naročito IL-10 i IL-1ra ukazuju na težu formu AP.

Diskriminaciona analiza koncentracije IL-8, IL-10 i IL-1ra je u ovoj studiji pokazala da su sva tri medijatora dobri prediktori težine kliničke slike i ishoda u AP: povećane koncentracije IL-8, IL-10 i IL-1ra upućuju na težu kliničku sliku (razvoj MODS-a) i smrtni ishod kod pacijenata sa AP sa statistički visokom značajnošću. Povećane koncentracije TNF- α su takođe upućivale na težu kliničku sliku ali ne i na smrtni ishod.

Kada se uzmu u obzir sve ove činjenice jasno je da još uvek ne postoji saglasnost autora o zastupljenosti, dinamici pojave i odnosu proinflatornih i anti-inflatornih citokina u akutnom pankreatitisu i da su potrebna dalja istraživanja.

PREDICTIVE VALUE OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN ASSESSING SEVERITY AND OUTCOME OF ACUTE PANCREATITIS

Darko Mirković¹, Maja Šurbatović², Nikola Filipović², Sonja Radaković³

¹Clinic of General and Vascular Surgery MMA

²Clinic of Anesthesiology and Intensive Therapy MMA

³Institute of Preventive Medicine MMA

Summary: Acute pancreatitis (AP) is associated with significant morbidity, mortality and marked alterations in immune response including altered pro- and anti-inflammatory mediator/cytokine release. Aim of this study was to assess the prognostic value of proinflammatory cytokines interleukin (IL)-8, tumor necrosis factor (TNF)- α and antiinflammatory cytokines: interleukin (IL)-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-10 regarding severity and outcome in patients with AP. Blood was drawn on the first, third and fifth day of onset of AP in 20 patients. Concentrations of cytokines in plasma were determined using ELISA assays. 80% of all patients developed multiple organ dysfunction syndrome (MODS) with AP and 60% died. Concentrations of all cytokines were higher in AP+MODS group and in non-survivors ($p < 0.01$), except for TNF- α (higher in survivors) ($p < 0.01$). All cytokines in this study are reliable predictors of severity and outcome of AP.

Key words: acute pancreatitis, cytokines, severity, outcome

Literatura

- Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, Cook DJ, Moreno RP, Romand JA, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 2524–36.
- McKay CJ, Buter A. Natural history of organ failure in acute pancreatitis. *Pancreatolgy* 2003; 3: 111–4.
- Van Westerloo DJ, Schultz MJ, Bruno MJ, De Vos AF, Florquin S, Van der Poll T. Acute pancreatitis in mice impairs bacterial clearance from the lungs, whereas concurrent pneumonia prolongs the course of pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1997–2001.
- Pooran N, Indaram A, Singh P, Bank S. Cytokines (IL-6, IL-8, TNF): early and reliable predictors of severe acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37 (3): 263–6.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Disease Process. *Chest* 1997; 112 (1): 235–43.
- Tjardes T, Neugebauer E. Sepsis research in the next millennium: concentrate on the software rather than the hardware. *Shock* 2002; 17 (1): 1–8.
- Cook JW, Karakozis S, Kim D. Interleukin-10 Attenuates Proinflammatory Cytokine Production and Improves Survival in Lethal Pancreatitis. *Am Surg* 2001; 67(3): 237–42.
- Simović MO, Bonham MJD, Abu-Zidan FM, Windsor JA. Antiinflammatory cytokine response and clinical outcome in acute pancreatitis. *Crit Care Med* 1999; 27 (12): 2662–65.
- Cooney RN, Yumet G. Cytokine signaling in sepsis: Redundancy, crosstalk, and regulatory mechanisms. *Crit Care Med* 2002; 30 (1): 262–63.
- Frossard JL, Hadengue A, Pastor CM. New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 162–70.
- Frossard JL, Pastor CM. Experimental acute pancreatitis: new insights into pathophysiology. *Frontiers in Bioscience* 2002; 7: 275–287.
- Dugernier T, Reynaert MS, Laterre PF. Immunomodulatory Treatment of Severe Acute Pancreatitis. *U: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2002; ed. J.L. Vincent, str. 777–91.
- Šurbatović M. Aktivnost tumor nekroze faktora u krvi bolesnika sa sepsom različite težine. Magistarski rad. Vojnomedicinska akademija, Beograd 1998.
- Karakozis S, Hinds MD, Cook JW. The Effects of Interleukin-10 in Hemorrhagic Shock. *J Surg Research* 2000; 90: 109–12.
- Brivet FG, Emilie D, Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: An early and sustained response, although unpredictable of death. *Crit Care Med* 1999; 27 (4): 749–55.

Rad primljen: 20. 12. 2004

Prihvaćen za štampu: 20. 05. 2005