

C-REAKTIVNI PROTEIN I LAKTAT DEHIDROGENAZA KAO SAMOSTALNI PROGNOСТИČKI ČIMBENICI TEŽINE AKUTNOG PANKREATITISA

C-REACTIVE PROTEIN AND LACTATE DEHYDROGENASE AS SINGLE PROGNOSTIC FACTORS OF SEVERITY IN ACUTE PANCREATITIS

IRENA KRZNARIĆ ZRNIĆ, SANDRA MILIĆ, ELIZABETA FIŠIĆ, MLADEN RADIĆ, DAVOR ŠTIMAC*

Deskriptori: C-reaktivni protein – analiza; Laktat dehidrogenaza – u krvi; Pankreatitis – krv, dijagnostika;
Indeks težine bolesti; Prognoza; Akutna bolest

Sažetak. Ransonov i Glasgowski bodovni sustavi rutinski se rabe kao prognostički čimbenici težine akutnog pankreatitisa. Cilj našeg rada bio je ispitati ulogu laktat dehidrogenaze (LDH) i C-reaktivnog proteina (CRP) kao potencijalnih samostalnih prognostičkih čimbenika težine akutnog pankreatitisa. U istraživanje smo uključili 100 bolesnika s dijagnozom akutnog pankreatitisa koji su primljeni u našu ustanovu tijekom proteklih dviju godina. Kriteriji za uključivanje ispitanika bili su anamneza, klinička slika, povišene vrijednosti gušteračnih serumskih enzima i nalaz slikovnih metoda (ultrazvuk i kompjutorizirana tomografija abdomena). Težina akutnog pankreatitisa procjenjivana je prema Ransonovu bodovnom sustavu, a zatim je učinjena usporedba s vrijednostima LDH i CRP-a prvog i trećeg dana nakon prijma. Granične vrijednosti koje bi trebale upućivati na razvoj teškog pankreatitisa, odnosno lokalnih i sistemskih komplikacija bile su: ≥ 3 kriterija za Ransonov bodovni sustav, ≥ 320 IU za LDH i >5 mg/L za CRP. Najvišu osjetljivost za razvoj lokalnih i sistemskih komplikacija pokazao je Ransonov bodovni sustav. Specifičnost i dijagnostička točnost bile su najviše za LDH prvog dana (67,74%; 57%). Dijagnostička točnost za Ransonov bodovni sustav i CRP trećeg dana bila je oko 50%. Zaključno, LDH i CRP su dostupni, jednostavni i ekonomski prihvatljivi biokemijski parametri koji s približno jednakom dijagnostičkom točnošću, kao i u kliničkoj praksi najčešće upotrebljavan Ransonov bodovni sustav, mogu već u ranoj fazi akutnog pankreatitisa upozoriti na razvoj komplikacija, odnosno teškog pankreatitisa.

Descriptors: C-reactive protein – analysis; L-lactate dehydrogenase – blood; Pancreatitis – blood, diagnosis;
Severity of illness index; Prognosis; Acute disease

Summary. Ranson and Glasgow scores are routinely used for prediction of severity in acute pancreatitis. We undertook a prospective study to investigate the role of lactate dehydrogenase (LDH) and C-reactive protein (CRP) as potential single predictors of severity in acute pancreatitis. In our study we included 100 patients with diagnosis of acute pancreatitis admitted to our hospital during last two years. The inclusion criteria consisted of a combination of clinical features, a typical case history, elevation of serum pancreatic enzymes and diagnosis confirmed by imaging studies (ultrasound or computerised tomography). We used Ranson score for assessment of severity and compared it with single parameters as LDH and CRP on the first and the third day after admission. Cut off values for predicting local and systemic complications were ≥ 3 for Ranson score, 320 IU for LDH and 5 mg/L for CRP. Ranson score showed highest sensitivity in the prediction of local and systemic complication of acute pancreatitis. Specificity and diagnostic accuracy were highest for LDH on the first day (67.74; 57%). Diagnostic accuracy for Ranson score and CRP on the third day after admission was around 50%. We can conclude that LDH and CRP are available, simple and economical biochemical parameters that can help us predict complications of acute pancreatitis in the early phase of the disease. They showed similar diagnostic accuracy as the far more clinically used Ranson score.

Liječ Vjesn 2007;129:1–4

Akutna upala gušterače učestala je bolest s incidencijom 35–80 slučajeva/100 000 stanovnika.¹ Prema Atlantskim kriterijima, akutni pankreatitis je klasificiran kao blagi ili teški, ovisno o prisutnosti lokalnih i sistemskih komplikacija.² Novije spoznaje o patogenezi akutnog pankreatitisa pokazuju da je kod razvijene slike teškog pankreatitisa velik dio promjena već ireverzibilan i zbog toga je nužno što prije prepoznati bolesnike u kojih će se razviti teški pankreatitis, prije nego što se pojavi višestruko organsko zatajenje.^{3,4}

Temeljni problem u određivanju težine akutnog pankreatitisa je nedostatak jednostavnih i točnih prediktora težine bolesti u ranoj fazi koji bi upućivali na nastanak lokalnih i/ili sistemskih komplikacija te smrtni ishod.^{5–9}

Prognostički sustavi najčešće upotrebljavani u procjeni težine akutnog pankreatitisa su Ransonov, Glasgowski i APACHE II bodovni sustav. Njima se nastojao procijeniti rizik od nastanka komplikacija u bolesnika s akutnim pan-

* **Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci i KBC Rijeka** (Irena Krznarić Zrnić, dr. med.; dr. sc. Sandra Milić, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.); **Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rijeka** (mr. sc. Elizabeta Fišić, dipl. ing.); **Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka** (Mladen Radić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. I. Krznarić Zrnić, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Krešimirova 42, 51 000 Rijeka; e-mail: ikrznariczrnic@yahoo.co.uk

Primljeno 2. listopada 2005.; prihvaćeno 8. rujna 2006.

kreaitisom.^{10–12} S obzirom na to da ovi prognostički sustavi uključuju niz kliničkih i laboratorijskih parametara, više je studija nastojalo definirati ulogu LDH i CRP-a kao samostalnih prediktora težine bolesti.^{13–19} Stoga je cilj našeg rada bio ustanoviti postoji li i kolika je vrijednost LDH i CRP-a kao samostalnih parametara u prognozi razvoja lokalnih i sistemskih komplikacija u odnosu na, u kliničkoj praksi, najčešće upotrebljavani Ransonov bodovni sustav.

Bolesnici i metode

U istraživanje je uključeno 100 bolesnika s akutnom upalom gušterače u razdoblju od siječnja 2004. do rujna 2005. godine. Dijagnoza akutnog pankreatitisa postavljena je na temelju anamneze, tipične kliničke slike te povišene vrijednosti serumskih i urinskih pankreatičnih enzima. Kriterij za dijagnozu bila je vrijednost serumske i urinske amilaze najmanje tri puta viša od referentne te povišena vrijednost lipaze. Relevantne biokemijske vrijednosti određivane su tijekom dva sata poslije prijma u bolnicu. Kriteriji za isključivanje bili su trajanje simptoma dulje od 72 sata, ponovljeni

Tablica 1. Etiologija akutnog pankreatitisa i raspodjela prema spolu
Table 1. Etiology of acute pancreatitis according to the gender

Etiologija Etiology	Muškarci Men	Žene Women	Ukupno Total
Bilijarna/Biliar	16	40	56
Alkoholna/Aethylic	30	8	38
Ostalo/Others	2	4	6
Ukupno/Total	48	52	100

Tablica 2. Komplikacije akutnog pankreatitisa prema kriterijima Atlanta
Table 2. Complications of acute pancreatitis according to the Atlanta criteria

Lokalne komplikacije/Local complications

- Pseudocista pankreasa/Pancreatic pseudocyst
- Pankreasni ascites/Pancreatic ascites
- Pankreasna fistula/Pancreatic fistula
- Nekroza pankreasa/Pancreatic necrosis

Sistemske komplikacije/Systemic complications

- Infekcija (potvrđena kulturom)/Infection (culture proven)
- Refraktorna hipotenzija/Refractory hypotension
- Akutno bubrežno zatajenje (serumski kreatinin >168 μmol/L u odsutnosti kroničnog bubrežnog zatajenja ili povišenje serumskog kreatinina za >88 μmol/L od početne vrijednosti ako je prisutno kronično bubrežno zatajenje)
/Acute renal failure (serum creatinine >168 μmol/L without previous chronic renal failure or raise of serum creatine >180 μmol/L in patients with previous renal failure)
- Novonastala respiratorna insuficijencija (saturacija O₂<90% u odsutnosti predležće kronične plućne bolesti)
/New respiratory insufficiency (O₂<90% without concomitant lung disease)
- Simptomatski pleuralni izljev/Symptomatic pleural effusion
- Novonastali plućni edem ili infiltrat
/New pulmonary edema or infiltrate
- Sindrom respiratornog distresa u odraslih (ARDS)
/Adult respiratory distress syndrome
- Novonastalo srčano zatajenje/New heart failure
- Acidoza (pH<7,25)/Acidosis (pH<7,25)
- Gastrointestinalno krvarenje (>500 mL/24 sata)
Gastrointestinal bleeding (>500 ml/24 h)
- Novonastala diseminirana intravaskularna koagulacija (broj trombocita <100 000/mm³, fibrinogen <1 g/L ili raspadni produkti fibrina >80 g/L)
New disseminated intravascular coagulation (PLT<100 000, fibrinogen <1 g/L, FDP>80 g/l)

napadaj akutnog pankreatitisa, bubrežno zatajenje, bolest jetre i kronični pankreatitis. U svih bolesnika dijagnoza je bila potvrđena i slikovnim pretragama (ultrazvuk ili CT abdomena).

Istraživanje je obuhvatilo 48 muškaraca i 52 žene srednje dobi 57,98 (raspon 20–82) godina. Etiologija bolesti i raspodjela prema spolu prikazana je na tablici 1. Težina akutnog pankreatitisa određivana je prema Ransonov bodovnom sustavu, a vrijednosti LDH i CRP-a određivane su prvog i trećeg dana poslije prijma. Promatrane su specifičnost, senzitivnost, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV), negativna prediktivna vrijednost (NPV) i dijagnostička točnost u predikciji razvoja teškog pankreatitisa. Teškim pankreatitisom smatra se onaj kod kojeg je došlo do razvoja lokalnih i/ili sistemskih komplikacija definiranih prema Atlantskim kriterijima ili smrtnog ishoda (tablica 2).

Prema podacima u literaturi, Ranson ≥3 sugerira razvoj teškog akutnog pankreatitisa. U našem su radu stoga, uz Ranson ≥3, granične vrijednosti bile: za LDH ≥320 UI/L, a za CRP ≥5 mg/L.

Serumska vrijednost LDH mjerena je prvog i trećeg dana nakon prijma i određivana je kinetičkim UV testom za kvantitativno određivanje laktat dehidrogenaze, EC 1.1.1.27 (LDH) u humanom serumu i plazmi. Serumska vrijednost CRP-a određivana je prvog i trećeg dana nakon prijma imunoturbidimetrijskim testom za kvantitativno određivanje CRP-a u humanom serumu i plazmi. Vrijednosti LDH i CRP-a određivane su na analizatoru Olympus (AU 640, Tokio, Japan).

Bolesnici su upisivani u bazu podataka izrađenu u programskom jeziku Borland Pascal, a statistička obrada rađena je u programskom paketu Statistica SPSS.

Rezultati

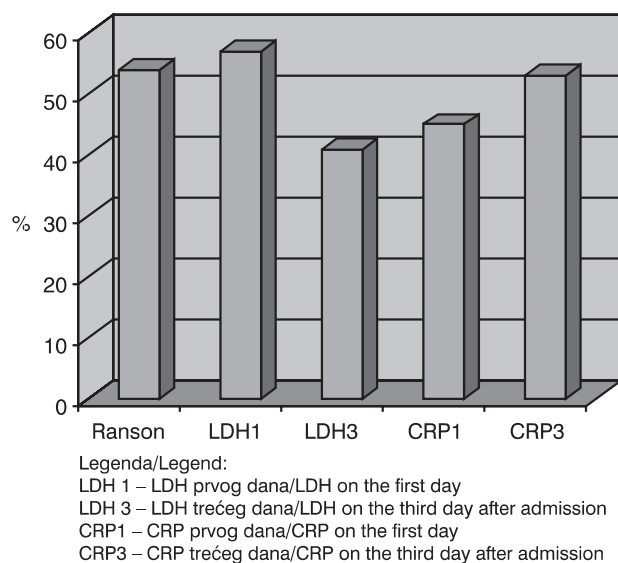
Ransonov bodovni sustav upotrijebljen je za kliničku procjenu težine akutnog pankreatitisa, a zbroj kriterija ≥3 predviđao je razvoj komplikacija. Prema Ransonovom bodovnom sustavu 60 bolesnika je imalo teški pankreatitis, a u 38 njih je došlo do razvoja bar jedne lokalne ili sistemske komplikacije prema Atlantskim kriterijima. Ransonov bodovni sustav je stoga pokazao senzitivnost 68,42%. Najveću specifičnost za razvoj lokalnih i sistemskih komplikacija pokazao je LDH prvog dana (tablica 3). LDH je prvog dana bio povišen u 35, a trećeg dana u 55 bolesnika, dok je CRP prvog dana bio iznad referentne vrijednosti u 44, a trećeg dana u 41 bolesnika. Smrtni ishod zabilježen je u dva bolesnika.

Osjetljivost CRP-a i LDH bila je niža od osjetljivosti Ransonova bodovnog sustava za razvoj lokalnih i/ili sistemskih

Tablica 3. Osjetljivost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) i negativna prediktivna vrijednost (NPV) za razvoj teškog akutnog pankreatitisa prema Atlantskim kriterijima

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) for development of severe acute pancreatitis according to the Atlanta criteria

	Osjetljivost Sensitivity (%)	Specifičnost Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Ranson	68,42	45,16	43,33	70,00
LDH1	39,47	67,74	42,85	64,61
LDH3	44,73	38,71	30,91	53,33
CRP1	30,61	56,45	38,63	62,5
CRP3	42,10	54,83	43,33	70



Slika 1. Dijagnostička točnost LDH, CRP i Ransonova bodovnog sustava u predviđanju komplikacija akutnog pankreatitisa

Figure 1. Diagnostic accuracy for LDH, CRP and Ranson score in prediction of complications in acute pancreatitis

komplikacija. Osjetljivost CRP-a i LDH za razvoj komplikacija bila je viša trećeg nego prvog dana. Dijagnostička točnost u predikciji razvoja komplikacija bila je također najviša za LDH prvog dana (57%), dok su vrijednosti za Ransonov bodovni sustav i CRP trećeg dana pokazale nižu dijagnostičku točnost od LDH prvog dana, ali ne na razini statističke značajnosti ($p > 0,05$) (slika 1). Svi ispitivani parametri pokazali su nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost. Negativna prediktivna vrijednost bila je najviša za Ransonov bodovni sustav i CRP trećeg dana (tablica 3).

Rasprava

Klinička slika akutnog pankreatitisa varira od blagog, edematoznog do teškog nekrotizirajućeg oblika koji je povezan s protrahiranim kliničkim tijekom, višeorganskim zatajenjem i visokom stopom mortaliteta. Prema Atlantskim kriterijima teški akutni pankreatitis je definiran razvojem lokalnih komplikacija (pseudocista, nekroza, apsces) i/ili sistemskih komplikacija u smislu zatajenja jednog ili više organskih sustava.^{5,12,24,25} Od velikog je značenja stoga razlikovati ta dva oblika akutne upale gušterače već u samom početku bolesti. Blaga upala je najčešće samoograničavajuća bolest koja dobro reagira na konzervativno liječenje, dok teški akutni pankreatitis zahtijeva znatno agresivniji pristup. Teški akutni pankreatitis najčešće se prezentira kratko nakon početka prvih simptoma, dok je odgođena progresija bolesti od blagog do teškog oblika rijetka pojava.^{24,26,27} S obzirom na prethodno spomenuto, mnogi su radovi posvećeni utvrđivanju prognostičkih čimbenika tijekom i ishoda te bolesti.^{21–23}

Dosadašnje studije su pokazale da široko primjenjivani Ransonov, Glasgowski i APACHE II bodovni sustav u kliničkoj praksi nisu pokazali visoko očekivanu točnost u predikciji težine bolesti. CRP i LDH dugo su poznati reaktanti upale, no malo je studija koje su pobliže razmatrale njihovu vrijednost u predviđanju tijeka i razvoja akutnog pankreatitisa.^{13–15,17} Određivanje ovih dvaju reaktanata akutne faze upale vrlo je jednostavno i dostupno u kliničkoj praksi, a relativno niske cijene čine ih i ekonomski opravdanim.

CRP je bjelancevina koja se sintetizira u jetri i reaktant je akutne faze upale. Sintezu CRP-a inducira interleukin 6 (IL-6), a njegova koncentracija u akutnom pankreatitisu neovisan je prognostički parametar. Koncentracija je veća u nekrozi pankreasa negoli u intersticijskom pankreatitisu, a maksimalne vrijednosti dosegne između 36 i 48 sati od početka simptoma. Maksimalna koncentracija veća od 210 mg/L tijekom prva četiri dana ili veća od 120 mg/L krajem prvog tjedna s pouzdanošću od 80% pretkazuje teški pankreatitis.³ Prema našim rezultatima dijagnostička točnost CRP-a trećeg dana poslije prijma u bolnicu bila je viša od 50%.

Klinička važnost određivanja aktivnosti LDH umanjena je činjenicom da se radi o enzimu prisutnom u svim organima i stanicama, dakle nema organske specifičnosti. Taj je manjak nadoknađen određivanjem izoenzima LDH, no to nije široko prihvaćeno zbog samog trajanja i složenosti analize osim u slučajevima gdje nema prikladnijih parametara. To je razlog što se LDH rabi kao »popratni« enzim u stvaranju enzimske slike plazme, no u nekim slučajevima ima i znatno veću ulogu.²⁰ U našem radu LDH je kao samostalni prognostički parametar pokazao nisku osjetljivost, ali višu specifičnost i dijagnostičku točnost već prvog dana nego Ransonov bodovni sustav (67,74%; 57% prema 45,16%; 54%).

Prema podacima iz literature razvidno je da je vrijednost LDH prvog dana nakon prijma i u kasnijem tijeku bila statistički značajno viša u bolesnika u kojih se razvio teški pankreatitis nego u onih s intersticijskim pankreatitisom bez komplikacija.¹⁷ Pokazano je da dnevno određivanje vrijednosti LDH tijekom prvih pet dana od početka simptoma akutnog pankreatitisa može imati dijagnostičku točnost i do 82% za detekciju nekroze gušterače.²⁶

U nekim radovima CRP i LDH pokazali su senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku točnost između 80 i 100% trećeg dana od pojave simptoma u predikciji razvoja komplikacija.¹⁶

Prema našim rezultatima najveću osjetljivost u predikciji razvoja teškog akutnog pankreatitisa pokazao je Ransonov bodovni sustav (68,42%) s dijagnostičkom točnošću 54%. Osjetljivost LDH i CRP-a prvog i trećeg dana od početka simptoma bila je niska. Dijagnostička točnost za LDH je prvog dana bila viša nego za Ransonov bodovni sustav (57% prema 54%), a za CRP trećeg dana 53%.

Nema biokemijskog pokazatelja niti bodovnog sustava koji bi zadovoljavajuće visokom osjetljivošću, specifičnošću i dijagnostičkom točnošću mogao upozoriti na razvoj teškog oblika bolesti s razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija. U današnjoj kliničkoj praksi najviše se rabi Ransonov bodovni sustav za čije je određivanje potrebno jedanaest parametara.

Naše je istraživanje pokazalo da vrijednost LDH prvog dana ima najvišu specifičnost i dijagnostičku točnost u predviđanju razvoja teškog pankreatitisa, odnosno komplikacija prema Atlantskim kriterijima, a CRP trećeg dana. Stoga smatramo da ovi biokemijski parametri mogu biti primjenjivi u svakodnevnoj kliničkoj praksi već prvog dana, ponajprije zbog svoje dostupnosti, jednostavnosti izvođenja te ekonomske opravdanosti.

LITERATURA

1. Go VLW. Etiology and epidemiology of pancreatitis in United States. U: Bradley EL III, ur. *Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy*. New York: Raven; 1993, str. 235–9.
2. Bradley EL III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586–90.

3. *Papa B.* Akutni pankreatitis. U: Vucelić B, ur. Gastroenterologija i hepatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2002, str. 961.
4. *Tenner S.* Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2489–94.
5. *Lankisch PG, Blum T, Maisonneuve P i sur.* Severe acute pancreatitis: when to be concerned? *Pancreatol* 2003;3:102–10.
6. *Halonen KI, Lepaniemi AK, Johan EL i sur.* Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatol* 2003;3:309–15.
7. *Sandberg AA, Borgstrom A.* Early prediction of severity in acute pancreatitis. Is this possible? *JOP (Online)* 2002;3:116–25.
8. *Rau B, Schilling MK, Berger HG.* Laboratory markers of severe acute pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22:247–57.
9. *Papachristou GI, Whitcomb DC.* Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. *Clin Lab Med* 2005; 25:17–37.
10. *Lankisch PG, Warnecke B, Burns D i sur.* The Apache II score is unreliable to diagnose necrotising pancreatitis on admission to hospital. *Pancreas* 2002;24:217–22.
11. *Company L, Saez J, Martinez J.* Factors predicting mortality in severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003;3:144–8.
12. *Venkatesan T, Moulton JS, Ulrich CD i sur.* Prevalence and predictors of severity as defined by Atlanta criteria among patients presenting with acute pancreatitis. *Pancreas* 2003;26:107–10.
13. *Mayerle J, Simon P, Kraft M i sur.* Conservative treatment of acute pancreatitis. *Med Klin* 2003; 98:744–9.
14. *Schneider A, Singer MV.* Preoperative laboratory diagnosis in pancreatic surgery – what is necessary? *Swiss Surg* 2000;6:205–10.
15. *Waldemar H, Buchler U, Buchler MW.* Classification and severity staging of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir* 1995; 66:171–9.
16. *Rau B, Cebulla M, Uhl W i sur.* The clinical value of human specific protein procaboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998;17:134–9.
17. *Isogai M, Yamaguchi A, Hori A i sur.* LDH to AST ratio in biliary pancreatitis – a possible indicator of pancreatic necrosis: preliminary results. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:363–7.
18. *Chen CC, Wang SS, Chao Y i sur.* C-reactive protein and lactate dehydrogenase isoenzymes in the assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:363–6.
19. *Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P i sur.* PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:253–9.
20. *Milin C, Laginja J.* Enzimi u dijagnostici. Priručnik, 1. izd. Rijeka; Zavod za kemiju Medicinskog fakulteta u Rijeci; 1999, str. 36.
21. *Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R i sur.* Acute necrotising pancreatitis: multicenter study. *Hepatogastroenterology* 1994;41:185–9.
22. *Isenmann R, Rau B, Berger HG.* Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotising pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:1020–4.
23. *Raty S, Sand J, Nordback I.* Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholyc pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998;24:187–91.
24. *Derveniz C, Johnson CD, Bassi C i sur.* Diagnosis, objective assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999;25:195–210.
25. *Dugernier TL, Laterre PF, Wittebole X i sur.* Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: correlation with local and systemic complications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:148–57.
26. *Werner J, Hartwig W, Uhl W i sur.* Useful marker for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3:115–27.
27. *Bank S, Singh P, Pooran N i sur.* Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:50–60.