



Akut pankreatit tanısında serum ve idrarda tripsinojen aktivasyon peptidinin önemi

Yasin Kara¹, Tamer Karsıdag², Sefa Tüzün³

ÖZET:

Akut pankreatit tanısında serum ve idrarda tripsinojen aktivasyon peptidinin önemi

Amaç: Bu çalışmada pankreatit şiddetini ve prognozunu erken dönemde saptamada kullanılabilecek biokimyasal belirteçler üzerinde çalışıldı.

Yöntemler: Klinik ve laboratuvar bulgularına göre akut pankreatit tanısı alan toplam 38 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hastaların geliş anında, 24 ve 48 saat sonra, kan ile idrar örnekleri alınıp, klinik değerlendirmeleri yapıldı. Her hastada amilaz, kreatin fosfo kinaz, kan lökosit, serum Trypsinojen activation peptide (TAP), idrar TAP değerleri, Apache-II hastalık ciddiyet skoru ve Ranson pankreatit mortalite kriterleri üç zamanlı olarak kaydedildi.

Bulgular: Hastaların geliş Apache-II skoru ile geliş lökosit ve serum TAP değeri arasında, ayrıca 48. saatteki Apache-II skoru ile 48. saatteki C-reaktif protein (CRP) ve serum TAP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Kırksekizinci saatte lökosit değeri ile 48. saatteki Apache-II skoru, CRP ve serum TAP'ı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. İlk gelişte veya 48. saatte idrar TAP'ı ile lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Hastaların geliş, 24. saat ve 48. saat serum TAP ve idrar TAP değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında her üç zaman dilimi için de fark anlamlı bulundu.

Sonuçlar: Akut pankreatitte serum ve idrar TAP'ının sağlıklı bireylere göre yaklaşık üç kat artış gösterdiğini kaydettik. Değerleri hastaların ilk gelişinden itibaren yüksek bulduk.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, tripsinojen aktivasyon peptidi, tripsinojen-2

ABSTRACT:

Importance of serum and urine trypsinogen activation peptid in acute pancreatitis

Objective: In this study, the biochemical markers which can be used to detect early stage, and prognosis of the severity of pancreatitis were studied.

Methods: According to clinical and laboratory findings, 38 patients with the diagnosis of acute pancreatitis were included in the study group. On admission, 24 and 48 hours later, blood and urine samples of patients were taken, and clinical evaluations were performed. Amylase, creatine phospho kinase, blood leukocytes, serum Trypsinojen activation peptide, activation peptide values Trypsinojen urine, the Apache-II illness severity score and Ranson criterias for pancreatic mortality was recorded three times for each patients.

Results: Between Apache-II score on admission and leukocytes and serum TAP values on admission, as well as 48th hour Apache-II score showed a significant correlation between 48th hour CRP and serum TAP values. 48th hour blood leukocytes showed a significant correlation between 48th hour Apache-II score, C-reactive protein (CRP) and serum TAP values. There was no meaningful correlation between urine TAP values and leukocyte values on admission and at 48th hour. Arrival, 24th hour and 48th hour serum and urine TAP of patients were compared with the control groups and we found significant differences for all three time periods.

Conclusion: Serum and urine TAP in acute pancreatitis has increased by approximately three fold when compared with healthy individuals. These values were high on admission.

Key words: Acute pancreatitis, trypsinogen activation peptid, trypsinogen-2

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2012;46(2):43-48

¹Uzm. Dr., İvrindi Devlet Hastanesi, Balıkesir-Türkiye

²Uzm. Dr., ³Doç. Dr, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Uzm. Dr. Tamer Karsıdag, Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-225-9485

E-posta / E-mail: tamerkarsıdag@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Nisan 2012 / April 12, 2012

Kabul tarihi / Date of acceptance:
30 Nisan 2012 / April 30, 2012

GİRİŞ

Akut pankreatit, yapılan çok sayıdaki deneysel çalışmalara rağmen patofizyolojisi tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Teknolojideki gelişmelere rağmen

hala mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Tüm pankreatitlerde %10-15 olan mortalite ciddi pankreatitlerde %40'a çıkmaktadır. Sıklıkla hastalar mortalite ve morbiditeyi arttıran sepsis, şok, respiratuvar ve renal yetmezlikten kaybedilir.

Etyolojide safra taşı, alkol, travma, enfeksiyon, ilaçlar, metabolik faktörler ve herediter faktörler rol oynar.

Pankreatit için ideal belirteç yüksek sensitivite ve spesifisite yanında hafif ve ciddi pankreatiti ayırabilenlidir.

Son çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), Alfa-2 makroglobulin, PMN elastase, alfa-1 antitripsin, fosfolipaz A2 gibi akut proteinlerinin prognostik önemleri tanımlanmış ancak klinik kullanımları için daha fazla deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akut pankreatit şiddetini göstermede tek optimal belirteç henüz yoktur. Günümüzde klinik fizyolojik skorlar ve CRP ilk 48 saatte prognozun iyi göstergesi olarak kabul görmektedir ve bu konuda yoğun araştırmalar halen devam etmektedir.

Biz bu çalışmamızda pankreatit şiddetini ve prognozunu erken dönemde saptamak ve bu sayede tedavi protokolümüzü ve hastaya yaklaşımımızı değiştirerek, mortalite ve morbiditeyi azaltacak ve tedavi maliyetini düşürebilecek bir biokimyasal belirteci test etmek için çalıştık. Bu amaçla, acil cerrahi polikliniğimize başvuran 38 akut pankreatit tanılı hastanın geliş anı, 24.saat ve 48.saat RANSON, APACHE II skorları ile kanda CRP, serumda tripsinojen aktivasyon peptid (TAP) ve idrarda tripsinojen-2 belirteçleri kaydedildi.

YÖNTEM

2007-2009 yılları arasında acil cerrahi polikliniğimize karın ağrısı ile başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularına göre akut pankreatit tanısı alan hastalar prospektif olarak incelendi. Yandaş hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 38 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu olarak, yaş ortalaması dağılımı çalışma grubumuzla benzer özelliklerde olan, akut pankreatit dışı nedenlerle takip edilmiş 38 yetişkin birey seçildi.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre akut pankreatit tanısı alan tüm hastaların geliş anında ve acil gözlem servisine takip ve tedavi amaçlı yatılışından 24 ve 48 saat sonra, kan ile idrar örnekleri alınıp, klinik değerlendirmeleri yapıldı. Her hastada amilaz, kreatin fosfo kinaz (CRP), kan lökosit, serum Trypsinojen activation peptide, idrar Trypsinojen

activation peptide değerleri, APACHE-II hastalık ciddiyet skoru ve RANSON pankreatit mortalite kriterleri üç zamanlı olarak kaydedildi.

Biyokimyasal parametreler için kuru biyokimya tüpüne kan alındı. Biokimyasal parametreler kanlar alındıktan sonra hemen çalışıldı. TAP için 3 ml tam kan ve idrar alındı. Plazma ve idrar TAP'ın stabil olduğu -4°C derecede donduruldu ve saklandı. Analizde solid-faz immunoassay (Biotrin, Dublin, İrlanda) yöntemi kullanıldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılıp, son olarak SPSS version 17 programında, farklı değerlerin arasındaki korelasyonu değerlendirilirken, parametrik değerler için Pearson Korelasyon testi, non-parametrik değerler için Spearman korelasyon testi kullanılarak istatistiksel sonuçlara ulaşıldı. Çalışma ve kontrol gruplarında, ortalamalar arasındaki farkı göstermek için Fisher'in ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre akut pankreatit tanısı alan 38 hastanın yaş ortalaması 57 (%95 CI: 51,98 – 62,02), kontrol grubu olarak seçilen 38 hastanın yaş ortalaması 54 (%95 CI: 51,43 – 57) idi. Çalışma grubunda kadın/erkek oranı 24/14, kontrol grubunda bu oran 18/20 idi. Yaş veya cinsiyet ile serum TAP ve idrar TAP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışma grubunda olan otuzsekiz hastanın 24'ü Ranson değerine göre hafif pankreatit ile seyrederken 14 hasta şiddetli pankreatit nedeni ile takip ve tedavi edildi.

Ranson skoru 0-4 arasında değişen hastaların ilk başvuru anında yapılan değerlendirmesinde, APACHE-II skoru ortalaması 5 bulundu. Bu hastaların ortalama amilaz değeri 2544 IU/L, ortalama lökosit değeri 12077 103/ μ L, ortalama CRP değeri 34 mg/L idi. Serum TAP değerinin ortalaması 3,46 nmol/L ve idrar TAP değeri ortalaması 32,77 nmol/L bulundu. Kontrol grubunda serum TAP değerinin ortalaması 1,33 nmol/L ve idrar TAP değeri ortalaması 12,48 nmol/L bulundu.

24.saatte yapılan değerlendirmede, kan amilaz ve

Tablo 1: İlk geliş, 24.saat ve 48.saatteki değerlerin istatistiksel sonuçları

GELİŞ	95% CI - Mean	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Çalışma				
RANSON	1,47 - 2,32	1,29	0	4
APACHE-II	3,98 - 6,50	3,83	0	15
Amilaz	1994,87 - 3092,76	1670,10	199	6887
Lökosit	10452,43 - 13700,73	4941,25	4400	26600
CRP	18,32 - 50,03	48,24	0,5	236
Serum TAP	3,115 - 3,806	1,0500	1,900	5,900
İdrar TAP	31,34 - 34,21	4,37	20,19	39,19
Kontrol				
Serum TAP	1,191 - 1,430	0,3630	0,500	1,900
İdrar TAP	11,679 - 13,479	2,7374	9,000	18,000
24 saat	95% CI - Mean	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Çalışma				
APACHE-II	3,77 - 6,45	4,08	0	16
Amilaz	670,56 - 1066,44	602,21	79	2167
Lökosit	8886,63 - 12397,58	5340,80	3500	27300
CRP	58,29 - 109,42	77,786	5	284
Serum TAP	3,755 - 4,393	0,9708	2,300	6,400
İdrar TAP	31,45 - 34,26	4,277	20,26	39,26
Kontrol				
Serum TAP	1,259 - 1,478	0,3338	0,600	1,900
İdrar TAP	11,531 - 13,311	2,7077	8,000	18,000
48 saat	95% CI - Mean	Standart Deviasyon	Minimum	Maksimum
Çalışma				
RANSON	1,50 - 2,50	1,52	0	6
APACHE-II	3,83 - 6,48	4,03	0	15
Amilaz	209,36 - 386,96	270,16	49	1100
Lökosit	8353,36 - 12142,96	5764,68	4120	32110
CRP	92,76 - 161,64	103,28	6,5	308
Serum TAP	4,356 - 4,991	0,9653	2,700	6,700
İdrar TAP	31,59 - 34,42	4,32	20,31	39,41
Kontrol				
Serum TAP	1,312 - 1,483	0,2604	0,800	1,900
İdrar TAP	11,473 - 13,317	2,8048	8,000	18,000

CRP hariç, bu parametrelerde büyük bir değişim gözlenmedi. APACHE-II skoru ortalaması 5 ve ortalama amilaz değeri 900 IU/L'nin altına inerken, ortalama lökosit değeri 10642 103/ μ L, ortalama CRP değeri 83,9 mg/L idi. Serum TAP değerinin ortalaması 4,07 nmol/L ve idrar TAP değeri ortalaması 32,86 nmol/L bulundu. Kontrol grubunda serum TAP değerinin ortalaması 1,37 nmol/L ve idrar TAP değeri ortalaması 12,38 nmol/L bulundu.

48. saatte Ranson skoru 0-6 arasında değişim gösterirken amilaz değeri ortalaması 300'ün altına indi. APACHE-II skoru ortalaması 5, ortalama amilaz değeri 2544 IU/L, ortalama lökosit değeri 10248 103/ μ L, ortalama CRP değeri 127 mg/L idi. Serum TAP değerinin ortalaması 4,67 nmol/L ve idrar TAP değeri orta-

laması 33,01 nmol/L bulundu. Kontrol grubunda serum TAP değerinin ortalaması 1,38 nmol/L ve idrar TAP değeri ortalaması 12,38 nmol/L bulundu. Bu parametrelerin ayrıntılı istatistiksel sonuçları tablo-1'de gösterildi.

İlk geliş Ranson skorunun elimizdeki parametrelerle kıyaslaması ile elde ettiğimiz sonuçlara göre hastaların geliş Ranson skoru ile geliş Apache-II skoru arasında ve 48.saatteki ranson skoru yine 48.saatteki Apache-II skoru ve amilaz değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Diğer parametrelerle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo 2).

İlk geliş Apache-II skorunun elimizdeki parametrelerle kıyaslaması ile elde ettiğimiz sonuçlara göre

Tablo 2: İlk geliş ve 48.saattteki Ranson skorunun diğer parametrelerle korelasyonu

	APACHE-II		Aml		Lökosit		CRP		TAP		İdrar TAP	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Geliş RANSON	0,38	0,018	0,012	0,943	0,29	0,081	0,21	0,205	0,29	0,08	0,12	0,47
48. Saat RANSON	0,48	0,002	0,33	0,043	0,31	0,055	0,32	0,051	0,29	0,07	0,11	0,53

r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi

Tablo 3: İlk geliş ve 48.saattteki Apache-II skorunun diğer parametrelerle korelasyonu

	Aml		Lökosit		CRP		TAP		İdrar TAP	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Geliş APACHE-II	-0,05	0,751	0,40	0,011	0,24	0,139	0,37	0,024	0,02	0,896
48. Saat APACHE-II	0	0,981	0,31	0,055	0,51	0,001	0,39	0,016	0	0,983

r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi

Tablo 4: İlk geliş ve 48.saattteki amilaz değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu

	APACHE-II		Lökosit		CRP		TAP		İdrar TAP	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Geliş Amilaz	-0,05	0,751	0,16	0,328	0,07	0,662	-0,08	0,061	0,23	0,171
48. Saat Amilaz	-0,05	0,770	0,08	0,614	-0,06	0,747	-0,04	0,802	0,24	0,155

(r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi)

Tablo 5: İlk geliş ve 48.saattteki lökosit değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu.

	APACHE-II		Aml		CRP		TAP		İdrar TAP	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Geliş Lökosit	0,41	0,011	0,16	0,328	0,27	0,103	0,04	0,804	0,20	0,241
48. Saat Lökosit	0,46	0,004	0,39	0,015	0,62	0,00484	-0,06	0,740	0,17	0,313

r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık düzeyi

Tablo 6: Çalışma ve kontrol gruplarının serum TAP değerlerinin Fisher'in ki-kare testi ile karşılaştırılması

Serum TAP		
	Variance ratio	Significance level
Geliş	6,7972	P < 0,001
24.saat	7,7784	P < 0,001
48.saat	8,4435	P < 0,001

Tablo 7: Çalışma ve kontrol gruplarının idrar TAP değerlerinin Fisher'in ki-kare testi ile karşılaştırılması

İdrar TAP		
	Variance ratio	Significance level
Geliş	2,5445	P = 0,006
24.saat	2,4956	P = 0,007
48.saat	2,3684	P = 0,010

hastaların geliş Apache-II skoru ile geliş lökosit ve serum TAP değeri arasında, ayrıca 48.saatteki Apache-II skoru ile yine 48.saatteki CRP ve serum TAP değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Diğer parametrelerle arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo 3).

Hastaların geliş amilaz değerleri diğer parametrelerle karşılaştırınca elde edilen sonuçlara göre hastaların geliş ve 48.saat amilaz değerleri ile diğer parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4).

Lökosit değerinin ilk geliş ve 48.saat parametreleri ile kıyaslandığında elde edilen sonuçlar Tablo 4'de gösterildi. Buna göre geliş lökosit geliş Apache-II skoru ile anlamlı korelasyon gösterirken, 48.saatte lökosit değeri ile 48.saatteki Apache-II skoru, lökosit, CRP ve serum TAP'ı arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. İlk gelişte veya 48.saatte idrar TAP'ı ile lökosit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi (Tablo 5).

Geliş, 24. Saat ve 48. Saat serum TAP ve idrar TAP değerleri kontrol grupları ve çalışma grupları karşılaştırıldığında her üç zaman dilimi için de anlamlı derecede farklılık gösterdiği görüldü (Tablo 6,7).

TARTIŞMA

Karın ağrısı ile gelen hastaların akut pankreatit tanısı yapılan klinik muayene ve laboratuvar tetkikler sonucu konur. Akut pankreatitte doğru tanıyı sağlayan, hastalığın erken tanınması ve etyolojisini aydınlatan kesin olarak saptanmış biyokimyasal bir işaretleme henüz saptanamamıştır. Yapılan çalışmalar sekonder inflamasyonu tanımaya yöneliktir (1).

Erken tanı amacı ile araştırılan parametrelerden serum Trypsinogen Activation Peptide (TAP) ve idrar TAP değerleri, akut pankreatitte yaygın olarak kullanılan Ranson, Apache-II, amilaz, lökosit ve CRP değerleri ile, akut pankreatiti olan hastalar ve olmayan kontrol grupları üzerinde çalışıldı ve karşılaştırıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarında yaş ortalaması birbirine yakın seçildi. Çalışma grubunda yaş ortalaması 57 iken kontrol grubunda 54'dür. Kadın/erkek dağılımı bir miktar farklılık arz etmektedir. Çalışma grubunun %37'si erkek ve %63'ü kadın; kontrol grubunun %53'ü erkek ve %47'si kadın. Çalışmada yaş

ile veya cinsiyet ile serum TAP ve idrar TAP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Akut pankreatiti olan çalışma grubunun 24'ünde pankreatit hafif, 14'ünde ise şiddetli seyretmekte idi.

Hastaların ilk geliş, 24.saat ve 48.saatlerdeki serum TAP değerleri ve idrar TAP değerleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda her iki belirteç için de değerlerin yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 1).

Günümüzde akut pankreatitin tanısında yaygın olarak kullanılan parametrelerden Ranson, Apache-II, Amilaz, lökosit ve CRP değerlerinin kendi aralarında ve serum-idrar TAP'ı arasında yapılan karşılaştırmada Apache-II skorunun ilk gelişte Ranson değeri ile orta düzeyde bir korelasyon sergilerken, 48.saatte bu ilişkinin daha da belirgin olduğu görüldü (sırası ile r: 0,38; p:0,018 ve r: 0,48; p:0,002). Ranson skoru ile diğer değerler arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Hastaların geliş Apache-II skorları serum lökosit ve TAP değerleri arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon izlendi (sırası ile r: 0,40; p:0,011 ve r: 0,37; p:0,024). 48.saatte Apache-II skoru CRP ve serum TAP'ı ile yine orta derecede bir korelasyon sergilemekte idi (sırası ile r: 0,51; p:0,001 ve r: 0,39; p:0,016).

Geliş serum lökosit değeri geliş Apache-II skoru ile anlamlı bir korelasyon sergiler iken (r: 0,41; p:0,011), 48.saatte Apache-II, amilaz ve CRP değerleri lökosit ile orta derecede anlamlı bir korelasyon gösterdi (sırası ile r: 0,46; p:0,004 - r: 0,39; p:0,015 - r:0,62; p:0,005).

Serum ve idrar TAP değerleri çalışma ve kontrol gruplarında anlamlı derecede farklılık arz etmekte idi. Bu iki değer, gruplar arası karşılaştırıldığı zaman çalışma ve kontrol grupları arasında geliş, 24.saat ve 48.saatte ortalama 3 kat fazla değerler elde edildi (p<0,05).

Bir veteriner olan Allen 2006'da kediler üzerinde yaptığı çalışmada serum TAP değerinin pankreatitli kedilerde anlamlı derecede yükseldiğini kaydetmiştir. Allen serum TAP'inin yüksek sensitiviteye ve düşük spesiviteye sahip olduğunu göstermiştir (2).

İngiltere'de 2005'de, Ai-Bahrani akut pankreatitte idrar TAP'inin yararlı bir gösterge olduğunu duyurmuş ve bulguların ortaya çıkmasından 48 saat sonra

bu değerin idrarda anlamlı olarak yükseldiğini kaydetmiştir (3). Yapılmış olan bir çok çalışmada idrar TAP' i ilk 24 saatte %68 sensitivite ve %75 spesiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (4-8). Bizim çalışmamızda hastaların ilk gelişlerinden itibaren idrar TAP yüksekliği kontrol grubundan anlamlı olarak farklılık göstermekte idi.

Yine bir veteriner olan Mansfield, köpekler üzerinde yaptığı çalışmada plazma TAP konsantrasyonunun akut pankreatitte iyi bir prognostik gösterge olduğunu ancak şiddetli böbrek hastalıklarında da arttığını bildirmiştir (9).

SONUÇ

Yüksek mortalite ve morbidite ile akut pankreatit günümüzde tıbbın en önemli problemlerindedir. Hastalığın şiddetinin erken belirlenmesi yoğun

bakım ihtiyacının belirlenmesi, uygun ve yeterli tedavisinin sağlanması ve tedavinin etkinliğinin saptanması açısından çok önemlidir. Skorum sistemi olarak Ranson, İmrie ve Apache-II kullanılmaktadır. Çeşitli biyokimyasal belirteçler bu amaçla denlenmektedir. İdeal belirteç yüksek sensitivite ve spesifisite yanında hafif ve ciddi pankreatiti ayırabilenlidir. Bu amaçla bir çok biyokimyasal parametre hem hayvanlarda hem de insanlarda araştırılmıştır. Serum ve idrar TAP' i bazı çelişkili sonuçlara rağmen literatürde yer almıştır.

Çalışmamızda akut pankreatitte serum ve idrar TAP' inin sağlıklı bireylere göre yaklaşık üç kat artış gösterdiğini kaydettik. Değerleri hastaların ilk gelişinden itibaren yüksek bulduk.

Literatürdeki çelişkili sonuçlar göz önüne alındığında TAP için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR. *Schwartz's principles of surgery, Eighth edition 2005;1222-1296*
2. Allen HS, Steiner J, Broussard J. *Serum and urine concentrations of trypsinogen-activation peptide as markers for acute pancreatitis in cats. The Canadian Journal of Veterinary Research 2006;70:313-316.*
3. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. *Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. Clinica Chimica Acta 2005;(362) 26-48.*
4. Lempinen M, Puolakkainen P, Kempainen E. *Clinical value of severity markers in acute pancreatitis. Scandinavian Journal of Surgery 2005;94: 118-123.*
5. Neoptolemos JP, Kempainen EA, Mayer JM, Fitzpatrick JM, Raraty MG, Slavin J, Beger HG, Hietaranta AJ, Puolakkainen PA. *Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study. Lancet 2000;355:1955-60.*
6. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, Jehanli A, Patel G, Wilson C, Shenkin A, Austen BM, Imrie CW, Hermon-Taylor J. *Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. Lancet 1990;335:4-8.*
7. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kempainen E, Carter R, McKay C. *Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. Br J Surg 2004;91:1027-33.*
8. Kempainen E, Mayer J, Puolakkainen P, Raraty M, Slavin J, Neoptolemos JP. *Plasma trypsinogen activation peptide in patients with acute pancreatitis. Br J Surg 2001;88:679-80.*
9. Mansfield CS, Jones BR. *Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. Aust Vet J. 2000 Jun;78(6):416-22.*