



# Fungal Infection in Severe Acute Pancreatitis

นพ.พงษ์ศรัณย์ ศรีภิรมย์

พญ.อภิญา สิริพันธ์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

## บทนำ

ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (Acute Pancreatitis) พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ อาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่ ปวดท้องแบบเฉียบพลัน โดยที่ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจะมีการอักเสบไม่รุนแรงและสามารถหายเองได้โดยการรักษาแบบประคับประคองและตามอาการ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นในภายหลัง<sup>1</sup> ผู้ป่วยที่มีตับอ่อนอักเสบรุนแรง (Severe Acute Pancreatitis : SAP) จะตรวจพบการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว และ/หรือ ภาวะแทรกซ้อนในบริเวณตับอ่อน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบว่ามี การตายของเนื้อตับอ่อน (pancreatic necrosis) มากกว่าร้อยละ 30 การติดเชื้อบริเวณที่มี pancreatic necrosis ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวตามมา ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรง<sup>2-4</sup>

Pancreatic necrosis infection มักเกิดขึ้นภายหลังตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันนาน 2 สัปดาห์ขึ้นไป โดยตรวจพบ ไข่ การติดเชื้อในกระแสเลือดหรือการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเกิดขึ้นใหม่หรือแย่ลง เชื้อที่เป็นสาเหตุหลัก ได้แก่ gram-negative aerobic bacteria (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Proteus*, *Klebsiella* spp.) ซึ่งเชื่อว่ามาจากทางเดินอาหาร โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 60-87 พบการติดเชื้อเพียงชนิดเดียว แต่อาจพบการติดเชื้อหลายชนิดพร้อมกันได้ร้อยละ 13-40<sup>5-7</sup> สามารถพบ gram positive bacteria ได้บ้างในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์หรือเคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมาก่อน<sup>7-8</sup>

การติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน พบได้ทั้งการติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis หรือบริเวณใกล้เคียงภายในช่องท้อง และการติดเชื้อราที่พบได้ในผู้ภาวะวิกฤตโดยทั่วไป เช่น catheter-related fungal infection นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อราที่ pancreatic abscess และ pancreatic pseudocyst<sup>9</sup> แต่พบน้อยมาก ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis หรือบริเวณใกล้เคียงภายในช่องท้องเท่านั้น

การติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม<sup>10</sup> คือ

1. Primary fungal infection ตรวจพบการติดเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการทำหัตถการ เช่น การผ่าตัดทำ necrosectomy, debridement และ aspiration ตั้งแต่แรก

2. Secondary fungal infection การทำหัตถการในครั้งแรกตรวจไม่พบเชื้อรา แต่การทำหัตถการครั้งต่อๆ มาพบว่ามีการติดเชื้อรา

Primary fungal infection น่าจะเป็นการติดเชื้อราที่ตับอ่อนจริง ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน แต่ในกรณี secondary fungal infection อาจเกิดจาก colonization บริเวณแผลหรือสายระบาย/สายสวนต่างๆ ที่ใส่ไว้ในตัวผู้ป่วยซึ่งอาจต้องการเพียงการรักษาเฉพาะที่

## ความชุก

พบการติดเชื้อราร้อยละ 12-41<sup>10-18</sup> ในผู้ป่วย pancreatic necrosis infection เชื้อราที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ *Candida spp.* เกือบทั้งหมดเป็น *Candida albican* และตรวจพบ *Torulopsis spp.* ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน pancreatic necrosis infection<sup>13,19,20</sup> และสามารถพบร่วมกับการติดเชื้อแบคทีเรียได้

ความรุนแรงของภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันประเมินโดยใช้ APACHE II Score ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อราไม่แตกต่างจากผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบที่ติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>10,13</sup> รายงานการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** รายงานการติดเชื้อราในผู้ป่วย pancreatic necrosis (ดัดแปลงจาก Pancreatology 2001;1:213-6.)

รายงาน	Infected necrosis	Fungal infection		Fungus	Duration of antibiotic treatment (days)	Mortality rate	
		N	%			N	%
Alonia,1994	17	7	41	<i>Candida spp.</i>	N/A	3/7	42
Hoerauf, 1998	37	13	35	<i>Candida spp.</i>	N/A	7/13	54*
Grewe, 1999	57	7	12	N/A	7-36	3/7	43
Isenmann, 2000	92	22	24	<i>Candida spp.</i>	19	14/22	64*
Gotzinger, 2000	182	31	17	<i>Candida spp.</i>	N/A	26/31	84*
Gloor, 2001	33	8	24	<i>Candida spp.</i>	4-23	2/8	25
De Waele, 2003	46	17	37	<i>Candida spp.</i>	20±13.5	6/17	35
Yang, 2003	78	14	18	<i>Candida spp.</i>	N/A	4/14	28.6
Corner, 2004	55	6	11	<i>Candida spp.</i>	N/A	5/6	83*
Berzin, 2007	64	7	11	N/A	6-14	N/A	N/A

\*p < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย N/A, data not available

## พยาธิกำเนิด

กลไกการติดเชื้อราในบริเวณที่เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เนื่องจากเชื้อรา *Candida spp.* พบได้ในทางเดินอาหารและภาวะตับอ่อนอักเสบมีผลทำให้ทางเดินอาหารมีการซึมผ่านของสารต่างๆ มากขึ้น<sup>22</sup> จึงเชื่อว่าเชื้อรา *Candida spp.* น่าจะผ่านมาจากทางเดินอาหารหรืออาจมีการติดเชื้อผ่านทางกระแสโลหิตมาจากส่วนอื่นของร่างกาย โดยเฉพาะในภาวะ catheter-related candida infection

## พยากรณ์โรค

อัตราการตายของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราในบริเวณตับอ่อนอักเสบ มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา อยู่ระหว่างร้อยละ 25-83 ซึ่งไม่แตกต่างจากอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณตับอ่อน อย่างไรก็ตามผลของแต่ละการศึกษายังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ ดังแสดงในตารางที่ 1 เป็นที่น่าสังเกตว่าอัตราการตายที่ไม่แตกต่างกันนั้นส่วนใหญ่มักพบในการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหมดมีความแตกต่างกันมากทั้งลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย การให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียและการรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบ จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคอาศัยการเพาะเชื้อพบราในสิ่งส่งตรวจซึ่งได้จาก fine needle aspiration<sup>23</sup> หรือ surgical necrosectomy และ debridement จากบริเวณ necrotic tissue หรือ peripancreatic fluid แต่การเพาะเชื้อพบราจากสิ่งส่งตรวจอื่นๆ เช่น ปัสสาวะ เสมหะ เลือด ต้องคำนึงถึงเสมอว่าอาจเป็นเชื้อที่อาศัยอยู่แล้วในบริเวณดังกล่าวหรือเป็นการติดเชื้อที่มาจากบริเวณอื่น<sup>12</sup>

## การตรวจภาพรังสี24-26

Contrast-enhanced computerized tomography (CECT) มีความไวร้อยละ 85-100 และความจำเพาะร้อยละ 98-100 ในการวินิจฉัย pancreatic

necrosis, pancreatic abscess และ pancreatic pseudocyst แต่ในผู้ป่วยบางรายการวินิจฉัย pancreatic necrosis อาจประเมินได้น้อยกว่าความเป็นจริงถ้าได้รับการตรวจ CECT เร็วเกินไป ดังนั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบเนื้องอกอ่อนตายน้อยกว่าร้อยละ 30 จากการตรวจ CECT ในการตรวจครั้งแรก อาจต้องได้รับการประเมินซ้ำเมื่อโรคดำเนินไปนานกว่า 5 วัน หลังจากมีอาการ

Magnetic resonance imaging (MRI) มีความไวสูงกว่า CECT ในการวินิจฉัยและแยกชนิดของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน แต่ใช้ระยะเวลาในการตรวจนานและไม่มีแพร่หลายในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ จึงแนะนำให้ตรวจด้วย MRI ในกรณีที่มีข้อห้ามในการตรวจ CECT เช่น แพ้สารทึบรังสี หรือไตวาย เป็นต้น

ลักษณะทางภาพรังสีที่อาจช่วยแยกแยะระหว่างเนื้องอกอ่อนที่มีการติดเชื้อหรือเป็นเพียงเนื้องอกที่ไม่มีเชื้อคือการตรวจพบ extraluminal gas ในบริเวณเนื้องอก ซึ่งบ่งชี้ถึงการติดเชื้อกลุ่ม gas forming organism ไม่มีลักษณะจำเพาะของการติดเชื้อรา

Endoscopic ultrasonography (EUS) และ Trans abdominal ultrasonography ไม่มีลักษณะจำเพาะบ่งชี้การติดเชื้อ แต่ช่วยในการเจาะดูดเพื่อนำสิ่งส่งตรวจมาย้อมและเพาะเชื้อ

### **Polymerase chain reaction (PCR)**

Zhang และคณะ<sup>27</sup> รายงานการตรวจหา 18s-RNA gene ในสิ่งส่งตรวจ peripancreatic fluid และ necrotic tissue โดยใช้เฉพาะ 197-bp fragment ที่ตรวจไม่พบใน gram positive bacteria, gram negative bacteria และ human leukocyte พบว่าการตรวจหาเชื้อราโดยใช้วิธี PCR ให้ความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 93.5 ซึ่งการตรวจด้วยวิธี PCR ใช้เวลาในการตรวจเพียง 7 ชั่วโมง ในขณะที่การเพาะเชื้อต้องใช้เวลาประมาณ 5 วัน

### **Procalcitonin**

Procalcitonin เป็น precursor ของฮอร์โมน calcitonin พบว่ามีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis จากการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และพยาธิ แต่จะ

ไม่สูงขึ้นในกรณีติดเชื้อไวรัส จึงมีประโยชน์ในการนำมาใช้แยกสาเหตุของ systemic inflammatory response, acute respiratory distress syndrome, acute pancreatitis, major trauma ว่ามีการติดเชื้อร่วมด้วยหรือไม่<sup>28</sup> ในกรณีการนำมาใช้แยกแยะระหว่าง infected และ sterile pancreatic necrosis มีหลายการศึกษาให้ผลไปในทางเดียวกัน พบว่าสามารถนำมาใช้แยกแยะระหว่าง infected และ sterile pancreatic necrosis ได้ดี เมื่อใช้ค่ามากกว่า 1.8-2 ng/ml มีความไวร้อยละ 75-95 ความจำเพาะร้อยละ 83-88 และความแม่นยำร้อยละ 90<sup>29-31</sup> ซึ่งความแตกต่างในแต่ละการศึกษาน่าจะเกิดจากวิธีที่ใช้วัดระดับ procalcitonin อย่างไรก็ตาม ไม่มีการศึกษาใดสามารถแยกได้ว่า infected pancreatic necrosis เกิดจากแบคทีเรียหรือเชื้อรา

## การรักษา

### Antifungal drugs

การให้ antifungal drug ในผู้ป่วยติดเชื้อราที่ตับอ่อนช่วยทำให้เชื้อราหายไปได้อย่างรวดเร็วและอาจช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วย<sup>11,12</sup> การให้ยาควรเริ่มให้เมื่อมีข้อมูลว่ามีการติดเชื้อราโดยไม่จำเป็นต้องเพาะเชื้อได้จากเลือด ซึ่งจะทำให้การวินิจฉัยล่าช้าและประโยชน์จากการให้ antifungal drug ลดลง<sup>14,16</sup>

Hoeraf และคณะ<sup>12</sup> รายงานผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่ตับอ่อน พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *candida spp.* ที่ตับอ่อนแต่ไม่ได้รับยา antifungus รักษาโดยการผ่าตัด necrosectomy และ peritoneal lavage มักมีอัตราการตายสูงขึ้นถึง 29.2 เท่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา antifungus

### *Amphotericin B*

ออกฤทธิ์โดยจับกับ ergosterol ที่ผนังเซลล์ของเชื้อรา ทำให้การซึมผ่านของสารต่างๆ เสียไป เกิดการรั่วของ cytoplasm ทำให้เซลล์ตาย amphotericin B ออกฤทธิ์ได้ดีต่อ *Candida* และ *Torulopsis* แต่มีผลไม่พึงประสงค์จากยามาก เช่น พิษต่อไต อาการหนาวสั่น ไข้สูง คลื่นไส้ อาเจียน การ

ใช้ lipid formulation amphotericin มีผลแทรกซ้อนน้อยกว่า แต่มีราคาแพงกว่ามาก<sup>32,33</sup>

แม้ว่า amphotericin B มีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ดี แต่ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้ผลไม่ค่อยดีนัก เนื่องจากมักเป็นผู้ป่วยวิกฤตอยู่แล้ว ดังการศึกษาของ Aloia และคณะ<sup>11</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย amphotericin B ขนาด 225-830 mg นาน 6-32 วัน ในผู้ป่วยติดเชื้อราที่ตับอ่อนจำนวน 6 ราย ซึ่งวินิจฉัยด้วยการเพาะเชื้อพบ *Candida spp.* จากสิ่งส่งตรวจภายหลังจากการผ่าตัด โดยพบผู้ป่วยทุกรายตรวจไม่พบเชื้อ candida หลังได้รับยา แต่สุดท้ายผู้ป่วย 3 รายเสียชีวิต และมีอัตราตายจากการติดเชื้อราที่ตับอ่อนสูงถึงร้อยละ 41

### *Fluconazole*

ภายหลังที่พบการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อลดการติดเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่า pancreatic necrosis อาจทำให้สัดส่วนของการติดเชื้อราเพิ่มสูงขึ้น จึงมีผู้ศึกษาการกระจายยา fluconazole ในเนื้อเยื่อตับอ่อนปกติและ pancreatic necrosis พบระดับยา fluconazole เมื่อเทียบกับระดับยาในเลือดเท่ากับร้อยละ 96 และร้อยละ 91 ตามลำดับ ซึ่งสูงมากที่จะใช้รักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ *Candida*<sup>34</sup> เนื่องจาก amphotericin B มีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากยามาก การใช้ fluconazole จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อ *Candida spp.* ยกเว้น non-albican candida บางชนิด เช่น *Candida krusei* ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย fluconazole

## Surgical management

Necrosectomy และ debridement ร่วมกับการระบายเนื้อตายเป็นการรักษาหลักในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่ตับอ่อนทั้งจากเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา มีวิธีการรักษาหลายแบบ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยติดเชื้อรา *Candida spp.* ที่ตับอ่อน (ดัดแปลงจาก Pancreas 2003;27:133-8.)

รายงาน	Infect site	Treatment	No. Mortality
Hoerauf	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, conventional drainage	7/13
Isenmann	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, closed lavage of the lesser sac	14/22
Grewe	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, closed packing	3/7
Aloria	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, open-closed packing	3/7
Keiser and Keay	Pancreatic abscess	Surgical drainage, CT-guided drainage	1/7

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัดควรอย่างน้อย 2 สัปดาห์หลังจากมีอาการเนื่องจากการอักเสบเริ่มลดลงและเห็นขอบเขตเนื้อตายได้ชัดเจน<sup>37</sup>

## การป้องกัน

### Antifungal drug

#### *Selective gut decontamination*

Luiten และคณะ<sup>5</sup> รายงานการใช้ norfloxacin, colistin และ amphotericin รับประทานและสวนทวารหนักในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน จำนวน 102 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการติดเชื้อราที่ตับอ่อนเพียง 2 รายน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่เกิดขึ้น 10 ราย<sup>38</sup>

#### *Fluconazole*

De Waele JJ.และคณะ<sup>10</sup> รายงานผลการทบทวนของผู้ป่วยที่ติดตามนาน 8 ปี พบการติดเชื้อราจำนวน 17 รายในผู้ป่วย infected pancreatic necrosis ทั้งหมด 46 ราย เป็นการติดเชื้อ *Candida spp.* ทั้งหมด โดยเกิดจาก



*Candida albican* ในผู้ป่วย 15 ราย *Candida tropicalis* และ *Candida krusei* อย่างละ 1 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาป้องกันการติดเชื้อราด้วย fluconazole วันละ 400 มิลลิกรัม ควบคู่กับการใช้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ ไม่พบมีการติดเชื้อ *Candida albican* เลย ส่วนการติดเชื้อ *Candida tropicalis* พบการติดเชื้อภายหลังจากหยุด fluconazole และ *Candida krusei* พบในขณะที่ผู้ป่วยยังได้รับ fluconazole

Yue-Ming He<sup>39</sup> และคณะ รายงานการติดตามผู้ป่วย severe acute pancreatitis ทั้งหมด 70 ราย ที่ถูกส่งมาให้ได้รับ fluconazole วันละ 100 มิลลิกรัม ทางเส้นเลือดดำ, garlicin ร้อยละ 120 มิลลิกรัม ทางเส้นเลือดดำ และกลุ่มควบคุม พบมีการติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis ร้อยละ 9, 16 และ 30 ตามลำดับ การติดเชื้อราในผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole และ garlicin ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในปัจจุบัน<sup>40-43</sup> ยังไม่แนะนำให้ยาป้องกันการติดเชื้อราแก่ผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากยังมีข้อมูลที่ไม่แน่ชัดว่าการติดเชื้อราจะเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และการให้ยาป้องกันควรใช้ชนิดใด ในรูปแบบอย่างไร

เนื่องจากมีรายงานพบการติดเชื้อราเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>13,19-21</sup> การพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมไม่นานเกินไป อาจช่วยลดอุบัติการณ์การติดเชื้อรา<sup>17</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet 2008;371:143-52.
2. Buggy BP, Nostrant TT. Lethal pancreatitis. The American journal of gastroenterology 1983;78:810-4.
3. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. The British journal of surgery 2009;96:267-73.

4. Sun B, Dong CG, Wang G, et al. [Analysis of fatal risk factors for severe acute pancreatitis: a report of 141 cases]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2007;45:1619-22.
5. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997;25:811-6.
6. Dionigi R, Rovera F, Dionigi G, et al. Infected pancreatic necrosis. *Surgical infections* 2006;7 Suppl 2:S49-52.
7. Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
8. Raty S, Sand J, Nordback I. Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998;24:187-91.
9. Zulfikaroglu B, Koc M, Ozalp N. *Candida albicans*-infected pancreatic pseudocyst: report of a case. *Surgery today* 2004;34:466-9.
10. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:208-13.
11. Aloia T, Solomkin J, Fink AS, et al. *Candida* in pancreatic infection: a clinical experience. *The American surgeon* 1994;60:793-6.
12. Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, et al. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Critical care medicine* 1998;26:2010-5.

13. Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001;136:592-6.
14. Grewe M, Tsiotos GG, Luque de-Leon E, et al. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;188:408-14.
15. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *The British journal of surgery* 1999;86:1020-4.
16. Gotzinger P, Wamser P, Barlan M, et al. Candida infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock (Augusta, Ga)* 2000;14:320-3; discussion 3-4.
17. Berzin TM, Rocha FG, Whang EE, et al. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2007;7:63-6.
18. Connor S, Alexakis N, Neal T, et al. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Digestive surgery* 2004;21:297-304.
19. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons* 2002;195:759-67.
20. Gloor B, Schmidt O, Uhl W, et al. Acute pancreatitis: threat of fungal infection. *Pancreatology* 2001;1:213-6.
21. Yang XW, Gao ZM, Miao J, et al. [Candida infection in patients with acute necrotizing pancreatitis]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2003;41:726-8.
22. Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2000;35:1314-8.

23. Li N, Lu R, Tang Y, et al. [CT guided percutaneous fine needle aspiration for early diagnosis of pancreatic infection after acute necrotizing pancreatitis]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2000;38:895-6.
24. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2007;28:371-83.
25. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *The British journal of surgery* 2008;95:6-21.
26. Morgan DE. Imaging of acute pancreatitis and its complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1077-85.
27. Zhang WZ, Han TQ, Tang YQ, et al. Rapid diagnosis of fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis by polymerase chain reaction. *Asian journal of surgery/Asian Surgical Association* 2002; 25:209-13.
28. Ferriere F. [Procalcitonin, a new marker for bacterial infections]. *Annales de biologie clinique* 2000;58:49-59.
29. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;28:41-9.
30. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, et al. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive care medicine* 2000;26 Suppl 2:S159-64.
31. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, et al. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 2005;52:243-5.

32. Baginski M, Czub J. Amphotericin B and Its New Derivatives - Mode of Action. *Current drug metabolism* 2009.
33. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:223-7.
34. Shrikhande S, Friess H, Issenegger C, et al. Fluconazole penetration into the pancreas. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44:2569-71.
35. Shanmugam N, Isenmann R, Barkin JS, et al. Pancreatic fungal infection. *Pancreas* 2003;27:133-8.
36. Keiser P, Keay S. Candidal pancreatic abscesses: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:884-8.
37. Vege SS, Baron TH. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:192-6.
38. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Annals of surgery* 1995;222:57-65.
39. He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2619-21.
40. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-21.
41. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:2379-400.
42. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
43. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-73.

