

Pécsi Tudományegyetem
Természettudományi Kar
Biológia Intézet

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Transzlációs Medicina Intézet
Termofiziológia Tanszék

Testhőmérsékleti eltérések vizsgálata cerulein által kiváltott akut pancreatitis állatmodellben

37. OTDK Biológia Szekció

Témavezetők:
Dr. Garaminé Pákai Eszter
Dr. Garami András

Készítette:
Szellár Viktória
Biológia MSc, 3. évfolyam

Tartalomjegyzék

I. Bevezetés	3
I.1. Szisztémás gyulladás	3
I.2. A hasnyálmirigy anatómiája és funkciója.....	3
I.3. Hasnyálmirigy-gyulladás	5
I.3.1. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás patomechanizmusa.....	5
I.3.2. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás fokozatai.....	6
I.3.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás incidenciája és mortalitása	7
I.4. Akut pancreatitis állatmodellek – irodalmi áttekintés	8
I.4.1 Cerulein állatmodell.....	8
II. Célkitűzés meghatározása.....	9
III. Anyagok és módszerek.....	9
III.1. Kísérleti állatok és tartásuk	9
III.2. Anesztézia és műtét	9
III.3. Anyagok	10
III.4. Termoelem termometria	10
III.5. Pancreas szövettani értékelése	11
III.6. Szérum paraméterek meghatározása	11
III.7. Pancreas víztartalom meghatározás	11
III.8. Statisztikai analízis	12
IV. Eredmények	13
V. Diskusszió.....	20
VI. Köszönetnyilvánítás	22
VII. Hivatkozott irodalmak jegyzéke	23

I. Bevezetés

A hasnyálmirigy anatómiájáról már a 3. században készültek feljegyzések, azonban a szerv élettani szerepét és betegségekkel való kapcsolatát csak később a 17. századot követően sikerült igazolni. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás (akut pancreatitis, AP) első klinikai leírása a holland anatómus Nicholas Tulp nevéhez köthető, aki 1652-ben írt le egy esetet, amikor is egy fiatal férfi elhunyt egy betegségben, amelyet levertség és állandó láz kísért. A boncolás során észrevette, hogy a hasnyálmirigy tele volt viszkózus váladékkal, illetve gennyes és duzzadt volt (Pannala et al., 2009; Szellár, 2023)

I.1. Szisztémás gyulladás

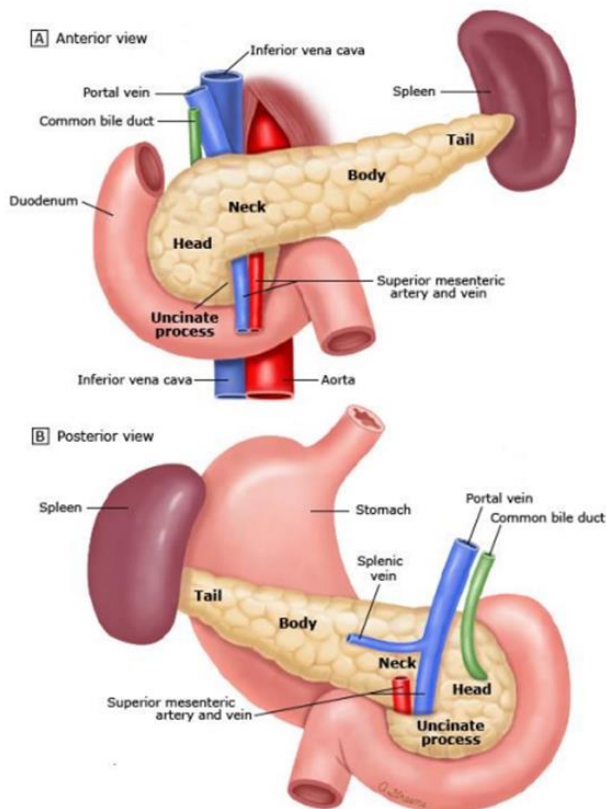
A szisztémás gyulladás a szervezet általános kóros folyamata, amelyet fertőző (például bakteriális fertőzés) vagy nem fertőző (például trauma, égési sérülés, hasnyálmirigy-gyulladás) okok válthatnak ki (Balk, 2014; Garami et al., 2018). A szepszis a szisztémás gyulladás egyik formája, amely fertőzésből adódik és életveszélyes szervi diszfunkcióval jár, amit a szervezet nem megfelelően szabályozott immunválasza okoz (Singer et al., 2016).

A szisztémás gyulladásos válasz részeként a szepszist gyakran kíséri a testhőmérséklet jelentős változása, amely láz vagy hipotermia formájában jelentkezhet, mind kísérleti állatokban, mind emberben (Garami et al., 2018). A láz a szervezet védekező mechanizmusainak fontos része, amely növeli a fehérvérsejtek aktivitását, gyorsítja a pulzus- és légzésszámot, valamint gátolja számos mikroorganizmus növekedését. Ezzel egyidejűleg a szervezet energiát takarít meg a fertőzés elleni küzdelemhez, például aluszékonyság és étvágytalanság révén (Saper et al., 2012). A szepszis súlyosabb formáiban azonban a láz fenntartása nehézséget jelenthet a szervezet számára, ilyenkor a testhőmérséklet csökkenése és a csökkentett anyagcsere az energiaforrások megőrzése szempontjából előnyösebb válasz lehet. A láz jellemzően a fertőzés kezdeti fázisában jelenik meg, míg a hipotermia inkább a betegség előrehaladott szakaszához vagy súlyos állapotához társul (Romanovsky & Székely, 1998; Romanovsky et al., 2005). A szepszishoz hasonlóan a hasnyálmirigy gyulladásban is megfigyelhetőek lázas és hipotermiás esetek (Bohidar et al., 2003; Khan et al., 2020; Lin et al., 2018).

I.2. A hasnyálmirigy anatómiája és funkciója

A humán hasnyálmirigy egy enyhén rózsaszínes, keskeny, hosszan elnyúlt szerv. Az 1. és 2. ágyékicsigolyák magasságában található a hasüreg dorzális falához tapadva. A pancreas feji

része kötőszövetesen összenőt a duodenum kanyarulatával. A feji részt a testtel a ferdén lefele irányuló nyaki rész köti össze, a test a farki részig keskenyedik, ami általában a lép hilumának alsó részénél végződik. A hasnyálmirigy fő kivezetőcsöve a farokból indul és a szerv középmagasságában fut végig a közös epevezetékig, ahonnan együtt nyílnak a duodenumba (1. ábra) (Réthelyi & Szentágothai, 2014).



1. ábra: A humán pancreas anatómiájának sémája (Hurban et al., 2007).

A hasnyálmirigy exokrin és endokrin funkcióval rendelkezik. A szerv mirigyállományának 90%-a az exokrin funkciót látja el. A pancreas egyik fő feladata az emésztőenzimek termelése az elfogyasztott táplálék lebontásához. A pancreas nedvet az acinus sejtek választják el, amelyek lehetnek inaktív proenzimek (tripszinogén, proelasztáz, kimotripszinogén stb.) és aktív enzimek (alfa-amiláz, lipáz, ribonukleáz, dezoxiribonukleáz és egyéb észterázok). Fiziológiás körülmények között a hasnyálmirigy enzimeji a duodenumban aktiválódnak a nyálkahártya által termelt enteropeptidáz enzim segítségével. A tripszinogén tripszinné alakulása a többi proenzimet is képes aktív enzimmé alakítani, ugyanis a tripszin hasítja azokat a peptid kötéseket, amik inaktív állapotban tartják a proenzimeket. Emellett a pancreas kivezető csövecskéinek hámsajtjei magas bikarbonát koncentrációjú elektrolitokat termelnek, így semlegesítve a duodenum savas kémhatását, ami elengedhetetlen az enzimek optimális

működéséhez. Az acinus sejtek szekrécióját a nervus vagus mellett hormonok is indukálják. Ilyen szabályozó hormon a kolecisztokinin (CCK), ami közvetlenül az acinus sejtek CCK₁ receptorain hat, illetve képes a nervus vagus afferens végződésein található CCK₁-es receptorokat stimulálva vagovagális reflexet is kiváltani. A CCK szükséges az epehólyag ürüléséhez is, ebben az esetben a receptorok a simaizomban találhatók. A pancreas 1-2%-át az endokrin rendszerhez tartozó Langerhans-szigetek képezik. Három sejttípus különíthető el, az inzulint termelő béta sejtek, a glukagont termelő alfa sejtek és a szomatosztatint termelő delta sejtek. A glukagon az inzulin antagonistája, míg a szomatosztatin a két hormon szekrécióját szabályozza (Fonyó & Geiszt, 2019).

Élettani körülmények között a pancreas enzimek aktiválódása a bél lumenébe kerülésük után következik be, azonban kóros állapotokban előfordulhat, hogy az enzimek túl korán, már a hasnyálmirigy állományában aktiválódnak, ezáltal szöveti sérülést és a pancreas gyulladását váltják ki (Székely, 2018).

I.3. Hasnyálmirigy-gyulladás

Az AP gyakori, jelentős halálozással járó gyomor-bélrendszeri betegség, amelynek világszerte leggyakoribb kiváltó oka 42%-ban az epekő és 21%-ban az alkohol (Zilio et al., 2019). Az AP harmadik leggyakoribb etiológiai tényezője a hipertrigliceridémia (9%) (Carr et al., 2016). A betegség kialakulását továbbá idiopátiás okok, daganatok, gyógyszerek, fertőzések, trauma, hiperlipidémia, hiperkalcémia, HIV, elhízás, dohányzás, metabolikus szindróma és az előrehaladott életkor is okozhatja (Iannuzzi et al., 2022; Zilio et al., 2019). A hasnyálmirigy gyulladással megbetegedések az egyszeri akut, vagy ismétlődően visszatérő krónikus hasnyálmirigy-gyulladásig terjednek (Sahin-Toth & Hegyi, 2017).

I.3.1. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás patomechanizmusa

Az AP patomechanizmusának hátterében az emésztőenzimek szervben belüli aktiválódása áll, amely károsítja a hasnyálmirigy endokrin és exokrin rendszerét is. Egészséges esetben a hasnyálmirigy emésztőenzimjei inaktív proenzimként tárolódnak az acinusokban, majd a bikarbonát által biztosított lúgos pH és az epe segítségével az enzimek aktiválódnak a duodenumban. Az AP kialakulásának egyik leggyakoribb kiváltó okaként említett epekövek a Vater-papilla elzáródását okozhatják, ami epe-visszáramlást eredményez. Ezáltal az epe csökkenti a bikarbonát szekréciót, az acinusokban mitokondriális károsodást és kóros kalcium szignalizációt okoz, illetve károsítja a sejtek közötti kapcsolatokat és a ductusok nyálkahártyáját. A ductusokban fiziológiásan kisebb a nyomás, mint a parenchymában, de

elzáródás esetén a nyomás növekedni kezd és emiatt az emésztőenzimek a szövetekbe préselődnek és aktiválódnak, ami fokozza a szöveti ödémát, az pedig tovább növeli a ductusokban a kompressziót. A parenchymába került emésztőenzimeket az ott található hidrolázok is képesek aktiválni, ami miatt megkezdődik az önemésztés és kialakul az ödéma. A tripszin után a lipáz is aktiválódik, ami zsírnecrosist okoz a retroperitoneumban. Az elasztáz aktiválódása miatt pedig nem csak a szövetek, hanem az erek is károsodást szenvednek, amely súlyos vérzések kialakulásához vezethet. A pancreas lokális károsodása az endokrin funkciójára is hatással van, amelyet a vércukorszint emelkedése jelezhet. A foszfolipáz A2 enzim a pancreasban aktiválódik, majd a keringésbe kerülve a tüdőt károsítja, az akut respiratórikus distressz szindróma (ARDS) kiváltásával (Székely, 2018; Szellár, 2023). A hasnyálmirigy károsodott acinus sejtjei gyulladásos jelátviteli útvonalakat is aktiválnak az immunsejtekben. Az aktiváció a makrofágokban és a neutrofil granulocitákban citokinek (interleukin-1 és -6, tumor nekrosis faktor- α és trombocita aggregációs faktor) felszabadulását eredményezi, ami a szisztémás gyulladásos válasz szindróma kialakulásához vezet. Ezek az események együttesen hozzájárulnak a többszervi diszfunkció szindróma kialakulásához (Ge et al., 2024; Székely, 2018).

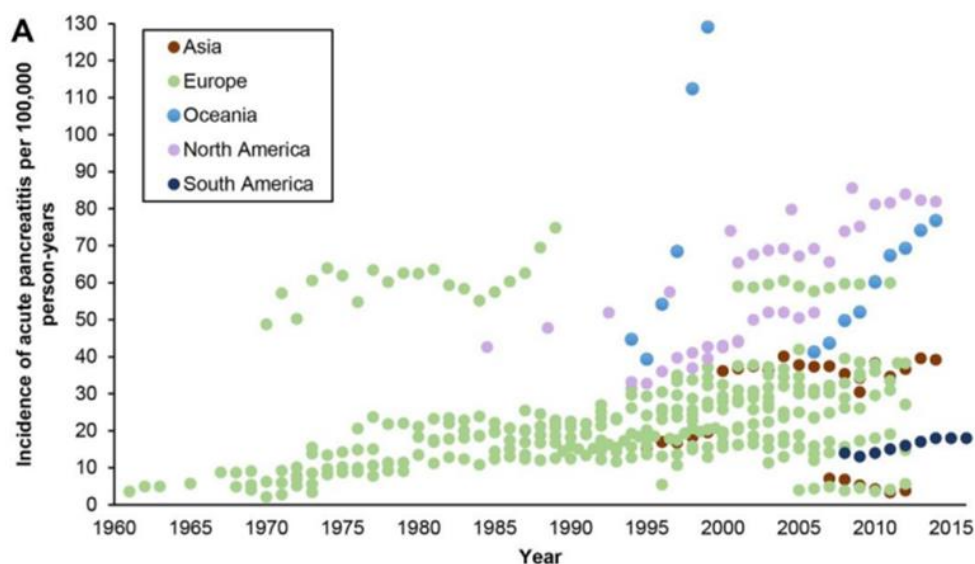
I.3.2. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás fokozatai

Az AP egységes klinikai besorolására nemzetközileg elismert szakértők az Atlantai osztályozást hozták létre (Bradley, 1993). A megállapodást a diagnosztika fejlődése és a fogalmak pontosítása érdekében 2012-ben felülvizsgálták. Ez alapján az AP diagnózisához a következő három jellemző közül kettőnek kell teljesülnie: 1) a betegséggel összeegyeztethető hasi fájdalom, 2) a vérsérum lipáz vagy amiláz szintje legalább háromszorosa a normál érték felső határának, 3) a kontrasztanyaggal történő komputertomográfián AP-ra jellemző elváltozások észlelése (Banks et al., 2013).

Az AP-ben három súlyossági fokozat különíthető el, az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos esetek. Az enyhe AP szervelégtelenség és szövődmények nélkül, minimális halálozási kockázattal jár. A közepesen súlyos AP átmeneti 48 órán belül megszűnő szervelégtelenséget és szövődményeket okozhat tartós károsodás nélkül, emellett alacsony halálozási kockázat jellemzi. Súlyos AP esetén tartós, 48 óránál tovább tartó szervelégtelenség és magasabb halálozási kockázat figyelhető meg (Banks et al., 2013).

I.3.3. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás incidenciája és mortalitása

Az AP gyakoriságának emelkedését a már említett etiológiai tényezők előfordulásának növekedése okozza. Iannuzzi és munkatársai összefoglaló tanulmányukban az AP előfordulását vizsgálták egy 56 éves időintervallumban és azt találták, hogy a betegség incidenciája világszerte évente 3,07%-kal növekedett (2. ábra). Tekintettel arra, hogy ez a gyakoriság a különböző régiókban eltérő, valószínűsíthető, hogy kapcsolat áll fenn a társadalmi, illetve a különböző régiók gazdasági státusza és a kórházi ellátás fejlettsége között. Az előrejelzések szerint a növekedés a következő generációkban is folytatódni fog, ami megelőzhető lehetne a kockázati tényezők csökkentésével és a fejlett klinikai módszerek szélesebb körű elterjedésével (Iannuzzi et al., 2022; Szellár, 2023).



2. ábra: Az AP globális előfordulási gyakorisága a különböző földrajzi régiók szerint (Iannuzzi et al., 2022).

Li és munkatársai 204 ország adatait alapul véve életkor szerint standardizálva végeztek meta-analízist és megfigyelték, hogy az életkor előrehaladtával az incidencia növekszik. A 70 év feletti emberek esetében a betegség előfordulása minden régióban magasabb, mint a fiatalabb korcsoportokban. Eredményeik igazolták, hogy a globális incidencia 1990 és 2019 között folyamatosan növekedett (Li et al., 2021; Szellár, 2023).

Az AP-ben szenvedő betegek nagyjából 20%-ánál alakul ki közepesen súlyos vagy súlyos AP, utóbbi esetben a halálozási arány 30-40% (Li et al., 2021). Az AP betegellátás gyakran magas egészségügyi költségekkel jár a hosszantartó kórházi tartózkodás, a diagnózis összetettsége, az esetleges speciális orvosi beavatkozások, illetve a sebészeti eljárások miatt (Subramanian et al., 2024). Ezek jelentős terhet rónak az egészségügyre világszerte. A

kockázati tényezők csökkentése és a fejlettebb klinikai módszerek szélesebb körű elterjedése mellett (Iannuzzi et al., 2022), az egészséges életmódbeli javulás is elősegítené az AP megelőzését, tekintettel arra, hogy a betegség kiváltásáért felelős legtöbb etiológiai tényező az egészségtelen életmódra vezethető vissza (Subramanian et al., 2024).

I.4. Akut pancreatitis állatmodellek – irodalmi áttekintés

Az elmúlt évtizedekben az AP diagnosztikája, terápiás elvei és gyakorlati módszerei jelentős fejlődésen mentek keresztül, de a betegség patomechanizmusa továbbra sem teljesen ismert, illetve hatékony gyógymód sem áll rendelkezésre. A humán vizsgálatok korlátozottsága miatt állatkísérletes modellekkel tanulmányozható a betegség, bővebb betekintést nyújtva az AP sejtszintű folyamatainak tanulmányozásába és általa a hatékony diagnosztizálás és terápia kidolgozásának lehetőségébe (Takacs et al., 2008).

Az első AP modellt Claude Bernard írta le 1856-ban, amikor is epét és olívaolajat retrográd módon injektált egy kutya hasnyálmirigyébe (Bernard, 1855). Napjainkban azonban inkább a rágcsáló (patkány és egér) modellek használata került előtérbe, mert ezen állatok etikai, technikai, gyakorlati és pénzügyi okokból alkalmasabbak. Az AP modellek in vivo kísérletei feloszthatók nem invazív és invazív modellekre (Hegyi et al., 2013).

Nem invazív in vivo modellek a cerulein modell, az L-arginin modell és az alkoholos modell. Invazív in vivo modellek pedig retrográd infúzióval, zárt duodenális hurokkal és a pancreas ductus lekötésével valósíthatók meg (Hegyi et al., 2013; Yang et al., 2020). Kísérleteinkben a szakmai irodalomban való elterjedtsége miatt a cerulein modellt alkalmazzuk.

I.4.1 Cerulein állatmodell

A cerulein a CCK élettani hatásait utánzó aktivitással rendelkező stabilabb analóg. A CCK és a cerulein aminosav-szekvenciája hasonló, azonban a ceruleinben metionin helyett treonin van és két N-terminálishoz kötődő aminosavval is rendelkezik (Yang et al., 2020). A cerulein maximálisan stimuláló dózisban az emésztőenzimek felszabadulását eredményezi a hasnyálmirigy acinusainak sejtjeiből. Azonban a magasabb, szupramaximális dózis AP kialakulásához vezet. A sejtek károsodását a tripszinogén, a nukleáris faktor κ B aktiváció és a vakuolumok kialakulása okozza. Patkányokban a cerulein enyhe ödémás, egerekben súlyos nekrotizáló AP-t vált ki, amely átmeneti és önkorlátozó, így mortalitás nem jellemzi. A cerulein beadása intraperitoneálisan (i.p.), intravénásan vagy szubkután injekcióval is történhet, de az egyszerűbb kivitelezhetőség szempontjából inkább az i.p. vagy szubkután injekciót

alkalmazzák. A több óránként beadott dózisok számának változtatásával az AP súlyossága szabályozható (Hegyi et al., 2013).

II. Célkitűzés meghatározása

Kutatási kérdésünket az AP során fellépő testhőmérséklet változásokkal kapcsolatos ismereteink hiányára alapozzuk. Az AP-ben, hasonlóan a bakteriális fertőzésekhez, például a szepszishez, az egész testet érintő, szisztémás gyulladás alakul ki, amelyet láz vagy hipotermia kísérhet. Megfigyelték, hogy szepszisben a láz összeségében jótékony hatással bír és javítja a túlélést, míg a hipotermia magasabb mortalitással jár (Rumbus et al., 2017), a testhőmérsékletnek tehát fontos szerepe lehet a betegség kimenetelében. Tekintve, hogy az AP a szisztémás gyulladás egyik (nem fertőzőes eredetű) formájának tekinthető, feltételezzük, hogy az abban fellépő testhőmérsékleti változások a szepszishez hasonló módon összefüggésbe hozhatók a betegség kimenetelével. Továbbá, a CCK analóg cerulein és a CCK-receptorspecifikus antagonistá devazepide segítségével vizsgálni kívánjuk a CCK útvonal esetleges szerepét a testhőmérséklet szabályozásában.

III. Anyagok és módszerek

III.1. Kísérleti állatok és tartásuk

A kísérlethez 3-4 hónapos 250-400 g-os hím Wistar patkányokat és 3 hónapos 20-30 g-os hím és nőstény C57BL/6 egereket használtunk. A kísérleti állatokat a PTE ÁOK 7624 Pécs Szigeti út 12. sz. alatt létesített Transzlációs Medicina Intézet által üzemeltetett állatházban tartottuk faforgáccsal bélelt, fémráccsal fedett, műanyag aljú ketrecekben. A helyiségben állandó páratartalom (30-40%) és környezeti hőmérséklet (22-24°C) volt biztosított, a megvilágítás mesterséges fénnel állandó sötét-világos (12-12 órás) ciklusban történt. Az állatok számára standard rágcsálótápot és vizet ad libitum biztosítunk.

Minden eljárást a Pécsi Tudományegyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottsága által jóváhagyott, és az Állatkísérleti Tudományos Etikai Tanács által kiállított etikai engedély előírásai alapján végeztük (BA02/2000-60/2022).

III.2. Anesztézia és műtét

A műtéteket általános érzéstelenítésben, ketamin (Calypsol, Richter Gedeon Nyrt.) és xylazin (Sedaxylan, Eurovet Kft.) koktéll i.p. beadásával végeztük (patkányok esetében 78 és 13 mg/kg, egerek esetében 81,7 és 9,3 mg/kg dózisban). A műtétek során a fertőzések megelőzése érdekében 6 mg/kg gentamicint adtunk i.p. az állatoknak. A műtéti hipotermia

elkerülése érdekében melegítő padot alkalmaztunk, és a műtét alatt folyamatosan megfigyeltük a fájdalmas reflexeket (végtag, farok megcsípése) és a légzésszámot. Az intraperitoneális kanül beültetéséhez az állatokat a hasukon és a tarkójukon leborotváltuk és a műtéti területeket Betadinnal fertőtlenítettük. Ezután patkányok esetében 2 cm, egerek esetében 1 cm hosszan a középvonalban, longitudinális irányba felvágtuk a bőrt és elválasztottuk a hasizomtól, majd a hasizmon patkányok esetében egy 1,5 cm-es, egerek esetében egy 0,5 cm-es hosszanti metszést ejtettünk a linea alba mentén. Ezt követően egy polietilén kanült (ID, 0,5 mm; OD, 0,9 mm) vezettünk az állatok hasüregébe, amelynek belső végét a hasfal bal oldalához rögzítettük, a másik végét pedig a bőr alatt a tarkótájon vezettük ki és rögzítettük. A kanült fiziológiás sóoldattal átöblítettük és hővel lezártuk. A műtéti sebeket rétegesen összevarrtuk és Betadinnal fertőtlenítettük. A kanült a műtétet követő napon, majd minden második napon 0,1 ml sóoldattal átöblítettük. A sebészeti beavatkozásokat követően az állatok posztoperatív fájdalomcsillapításáról patkányok esetében 40 mg/kg, egerek esetében 25 mg/kg szubkután metamizol (Algopyrin, Sanofi -Aventis Zrt.) injekcióval gondoskodtunk. A műtétek után és a kísérletek ideje alatt az állatokat egyesével, egymástól halló-, szagló- és látótávolságon belül helyeztük el.

III.3. Anyagok

A ceruleint a Glentham Life Sciences (Corsham, UK) cégtől szereztük be, amiből fiziológiás sóoldattal törzsoldatot (150 µg/ml) készítettünk, és aliquot-ok formájában -20°C-on tároltunk a kísérlet napjáig. A kísérlet napján az aliquot-ot tovább hígítva 50 µg/kg dózisban i.p. adtuk be az állatoknak: patkányok esetében kétszer, egereknek hétszer, 1 órás különbségekkel.

A devazepidet (Tocris-Biotechne) 100% DMSO-ban oldottuk (5 mg/ml), az aliquot-okat 5% DMSO és 5% Tween hozzáadásával, fiziológiás sóoldattal hígítottuk a kívánt (1 mg/ml) koncentrációjú beadandó oldatra. Ezt 1 mg/kg dózisban a kísérlet összekészítésekor (előkezelésként) injektáltuk a patkányoknak i.p. kanülon keresztül. A kontroll állatok az anyagok oldószerét kapták (cerulein esetében fiziológiás sóoldatot, devazepide esetében 5% DMSO+5% Tween fiziológiás sóoldatban).

III.4. Termoelem termometria

Az állatokat az i.p. műtéteket megelőzően 2 hétig fokozatosan (első nap fél óra, második nap 1 óra, harmadik nap 2 óra, majd 10 napon át 4 óra hosszan) szoktattuk a kísérleti ketrechez, amiben az állatok mozgásukban korlátozva vannak, de nem képesek megfordulni. A ketrec

biztosítja, hogy a termoelem termometria kísérletek során a mozgás okozta testhőmérséklet-változások ne torzítsák az eredményeinket.

A patkányok és egerek maghőmérsékletének monitorozásához az állatokat szűkítőketrecekbe tettük, majd behelyeztük őket egy biokémiai inkubátorba (Biobase), ami az állatok számára megfelelő termoneutrális környezetet biztosított, patkányok esetében 28°C-ot, egerek esetében 33°C-ot. A maghőmérséklet méréséhez réz-konstantán termoelemet az állatok colonjába helyeztük és ragasztószalaggal a farokhoz rögzítettük. Az előzőleg beültetett i.p. kanülbe (ld. fent) illeszthető kanülon keresztül az állatoknak 2 óra adaptáció után infúziós pumpa segítségével anyagot, ill. kontroll állatok esetében ugyanolyan mennyiségű fiziológiás sóoldatot infundáltunk. A termoelemeket és a kanült a kamra szigetelő nyílásán vezettük ki. A patkányok testhőmérsékletét 6 az egerekét 7 órán át rögzítettük.

III.5. Pancreas szövettani értékelése

A pancreas szövettani vizsgálatához, a kísérletek végeztével az állatokat Tiobarbitallal túlaltattuk, teljes hasnyálmirigyüket formalinban fixáltuk. A PTE ÁOK Patológia Intézetben patológus szakértő segítségével a minták feldolgozásra kerültek. A pancreas szöveti ödéma pontszámait a következőképpen határoztuk meg: az interlobuláris sővények gócos tágulata (1 pont); az interlobuláris sővények diffúz tágulata (2 pont); az interlobuláris sővények diffúz, az intercelluláris terek gócos tágulata (3 pont); az interlobuláris sővények és az intercelluláris terek diffúz tágulata (4 pont).

III.6. Szérum paraméterek meghatározása

Az állatok vérérszék paramétereinek vizsgálatához a kísérletek végeztével az állatokat Tiobarbitallal túlaltattuk, majd szívükből vért vettünk (~1-2 ml). A vérmintákat hűtött centrifugában 10 percig centrifugáltuk, majd pipettával leszívtuk a felülúszót és újra centrifugáltuk. A mintákat -80°C-n tároltuk, amíg a PTE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézetben feldolgozásra kerültek.

III.7. Pancreas víztartalom meghatározás

A pancreas víztartalmának meghatározása csak egerek esetében történt. A kísérleteket követően az állatokat Tiobarbitallal túlaltattuk és eltávolítottuk a teljes hasnyálmirigyüket, majd megmértük a nedves tömegüket (WW) és 24 órára szárítószekrénybe helyezve (60°C)

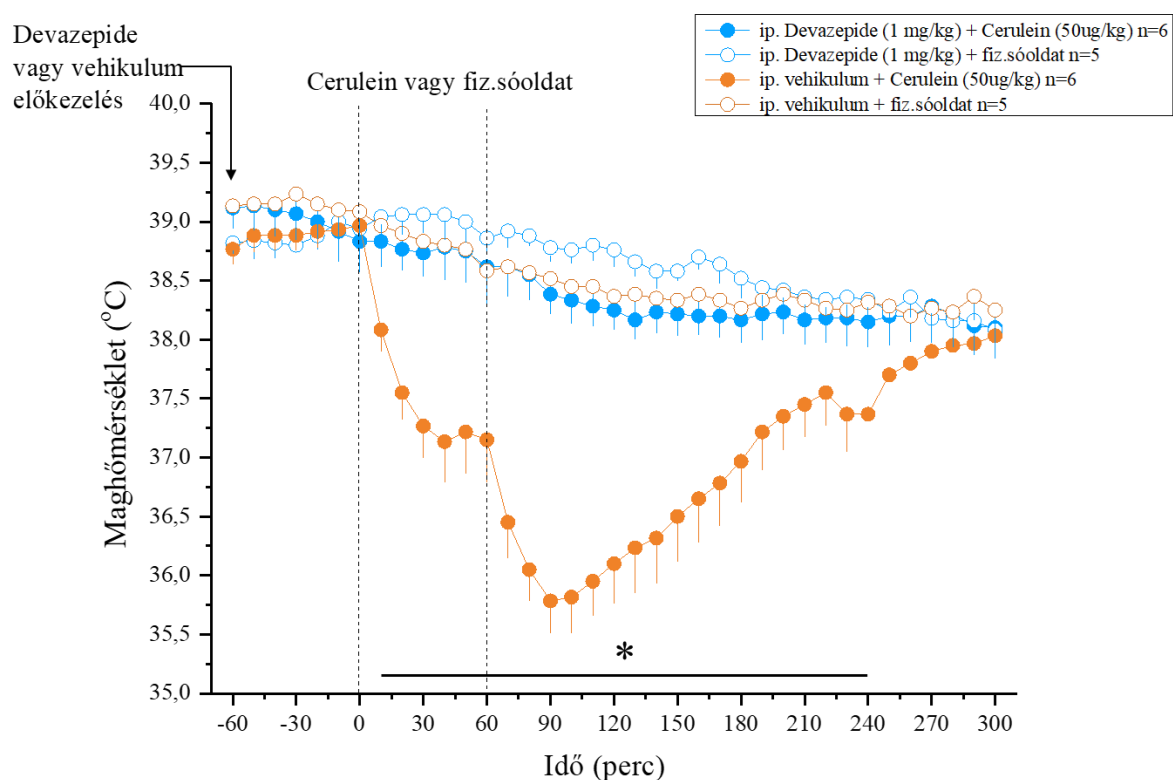
megkaptuk a száraz tömeget (DW). Víztartalmukat a következőképpen számítottuk ki: $[(WW - DW)/WW] \times 100 \%$ (Fur et al., 2021).

III.8. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzésekhez a Sigmaplot 11.0 programot használtuk. Patkányok esetében a maghőmérsékleti változásokat a kezelések és az idő függvényében, illetve a szöveti ödémát és a szérum amiláz szintet kétutas ANOVA és Fisher-féle LSD post hoc teszt segítségével hasonlítottuk össze. Egerek esetében a maghőmérsékletben bekövetkező változásokat szintén kétutas ANOVA-val és Fisher-féle LSD post hoc teszttel hasonlítottuk össze. A szöveti ödémát és a szérum amiláz szintet Mann–Whitney U tesztel, a szövetek víztartalmát Student t-teszttel hasonlítottuk össze. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -ben adtuk meg. Az ábrákon és a szövegben minden esetben az átlag $\pm$ standard hiba van feltüntetve.

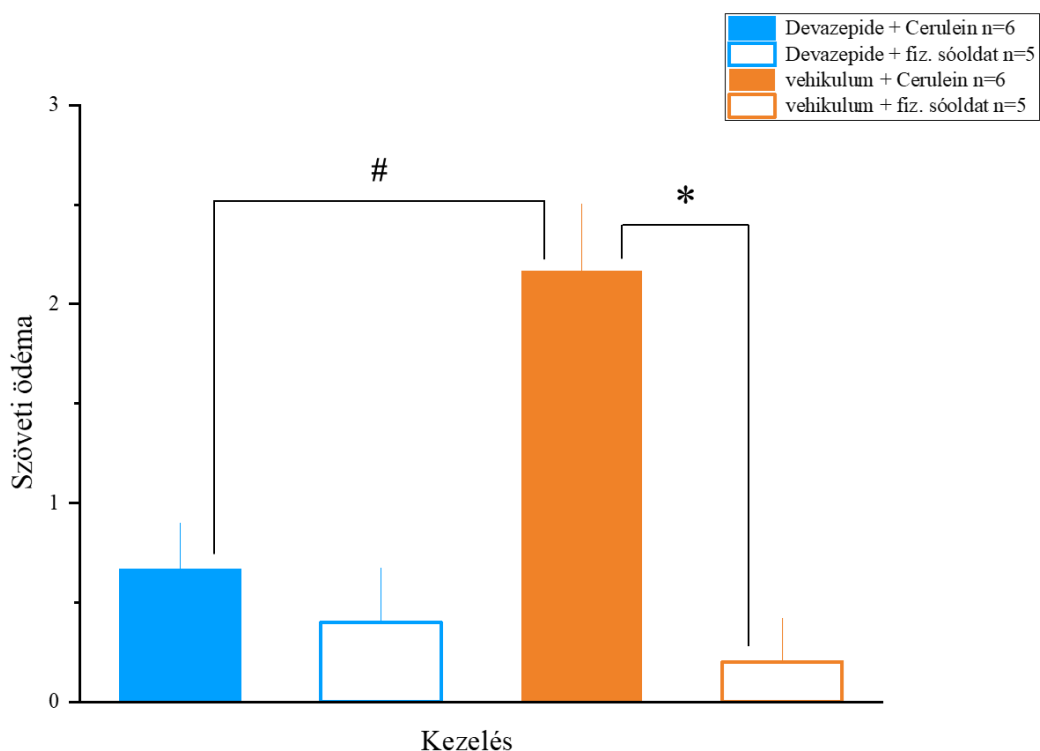
IV. Eredmények

A patkányokkal végzett termoelem termometria mérésből származó ábránkon a maghőmérsékletet ábrázoltuk az idő függvényében. Négy csoportot különíthetünk el, a devazepide-del és ceruleinnel kezelt csoportot (teli kék pont) és kontrollját, ahol az állatok devazepidet és fiziológiás sóoldatot kaptak (üres kék pont). Továbbá a vehikulummal és ceruleinnel kezelt csoportot (teli narancssárga pont) és kontrollját, ahol az állatok vehikulumot és fiziológiás sóoldatot kaptak (üres narancssárga pont). A vehikulummal előkezelt állatcsoport esetében a cerulein kezelés hatására azonnali maghőmérséklet-csökkenés volt tapasztalható, ami szignifikánsan eltért a kontroll, fiziológiás sóoldattal kezelt állatokéhoz képest. Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a csoportok között a 10-240. perc között mutatkozott. A legnagyobb különbséget a 90. percben találtuk, ami kb. 3°C -ot jelentett ($p < 0,001$). Devazepide előkezeléssel ki tudtuk védeni a cerulein okozta maghőmérséklet csökkenést. (3. ábra).



3. ábra: Cerulein vagy fiziológiás sóoldat beadását követő maghőmérsékleti változások az idő függvényében devazepide vagy vehikulum előkezelés után patkányok esetében. * $p < 0,05$.

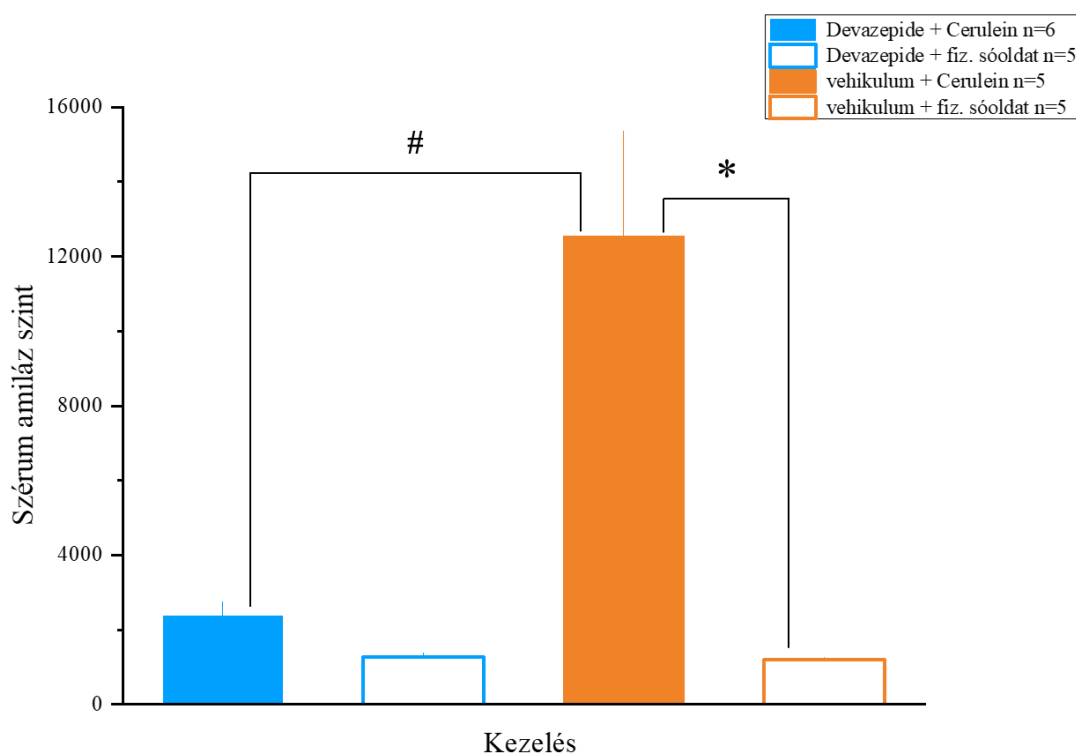
Patkányokban az AP kialakulásának validálása érdekében szövettani vizsgálatot végeztünk, amely alapján a pancreas szöveti ödéma pontszámát (0-4) ábrázoltuk a kezelések függvényében (4. ábra). Elvárásainknak megfelelően, cerulein kezelés hatására a vehikulum előkezelés után jelentős szöveti ödéma alakult ki, ami szignifikánsan magasabb volt a devazepide előkezelt csoporténál ($p < 0,001$). A kontroll csoportok esetében a szerv ödémásodásának mértéke nem tért el szignifikánsan egymástól ($p < 0,001$) (4. ábra).



4. ábra: Patkány hasnyálmirigyek szöveti ödéma mértékének ábrázolása ceruleinnel vagy fiziológiás sóoldattal kezelt csoportokban devazepide vagy vehikulum előkezelés után.

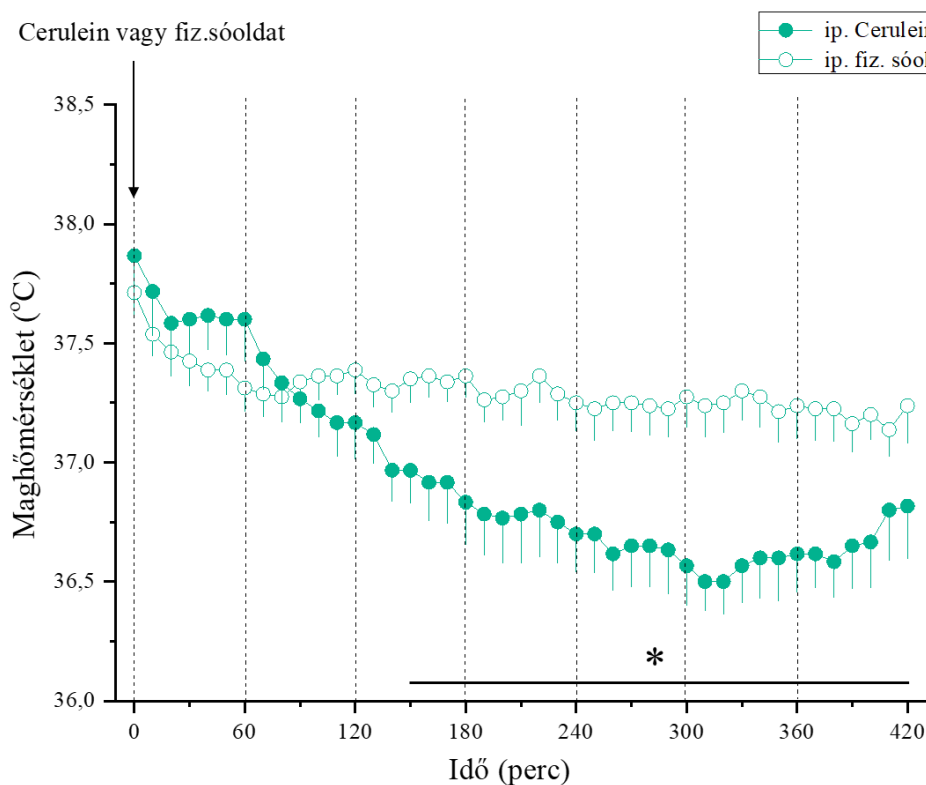
* $p < 0,05$ # $p < 0,05$.

Az 5. ábrán a vérérszrum paraméterek közül a szérum amiláz szintet ábrázoltuk a kezelés függvényében. Vehikulum előkezelés után a cerulein közel hatszorosára növelte a vérérszrum amiláz szintjét a devazepide-del előkezelt állatokhoz képest ($p<0,001$), ugyanakkor a devazepide kezelés önmagában nem volt hatással a szérum amiláz szintre. A cerulein kezelt csoport állataiban mintegy nyolcszoros emelkedést láthattunk az amiláz-szintben a sóoldattal kezelt társaikhoz képest ($p<0,001$).



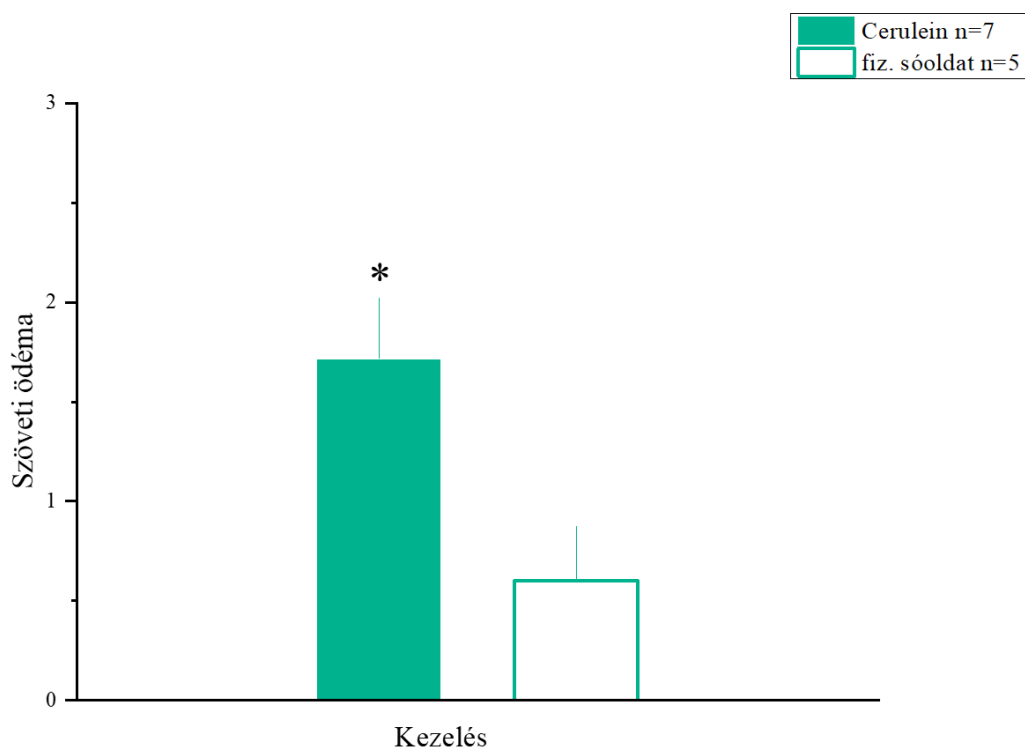
5. ábra: Patkányok szérum amiláz szintjének ábrázolása ceruleinnel vagy fiziológiás sóoldattal kezelt csoportokban devazepide vagy vehikulum előkezelés után. * $p<0,05$ # $p<0,05$.

Az egerekkel végzett kísérletekben is hasonló eredményeket kaptunk. A 6. ábrán a termoelem termometria mérés esetén a maghőmérsékletet ábrázoltuk az idő függvényében. Cerulein kezelés (teli zöld pont) hatására az állatok maghőmérséklete szignifikánsan csökkent a kontroll csoporthoz (üres zöld pont) képest. Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a csoportok között a 150. perctől volt látható egészen a kísérlet végéig. A legnagyobb testhőmérsékleti eltérés a két csoport között 1°C volt kb. 320 percnél anyagadás után ($p < 0,001$) (6. ábra).



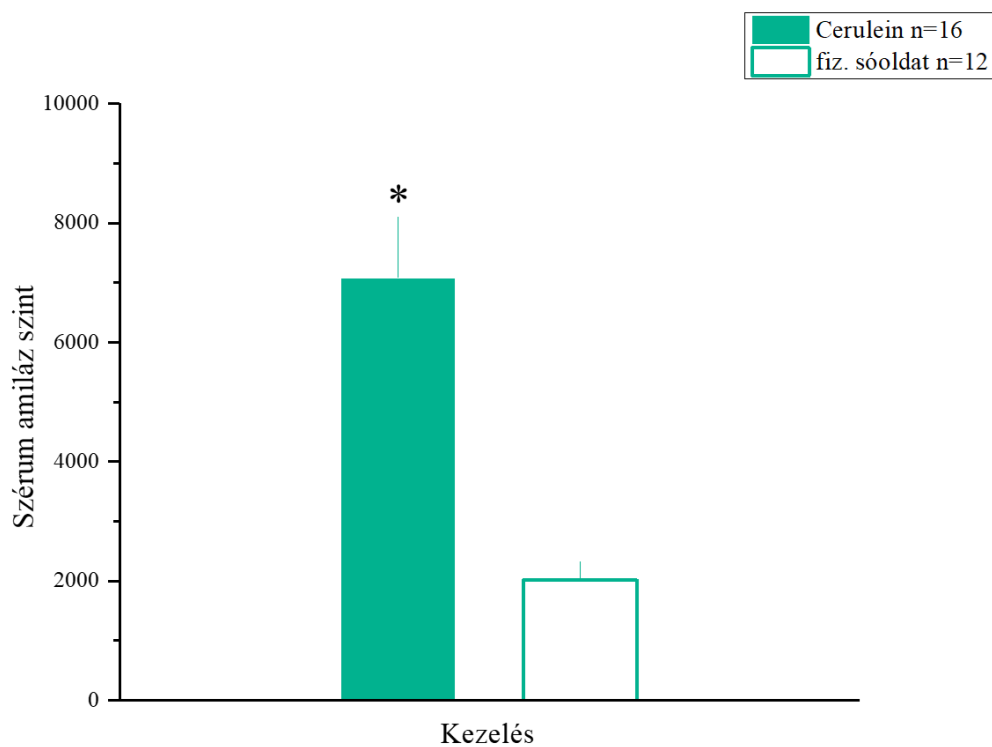
6. ábra: Cerulein vagy fiziológias sóoldat beadását követő maghőmérsékleti változások az idő függvényében egerek esetében. * $p < 0,05$.

A patkányokhoz hasonlóan, az AP kialakulásának igazolására egerekben is végeztünk szövettani vizsgálatot. Ez alapján megállapítható, hogy cerulein kezelés (teli zöld oszlop) hatására a szöveti ödéma szignifikánsan ($p=0,030$) nagyobb értékeket ért el, mint a kontroll csoportok esetén (üres zöld oszlop) (7. ábra).



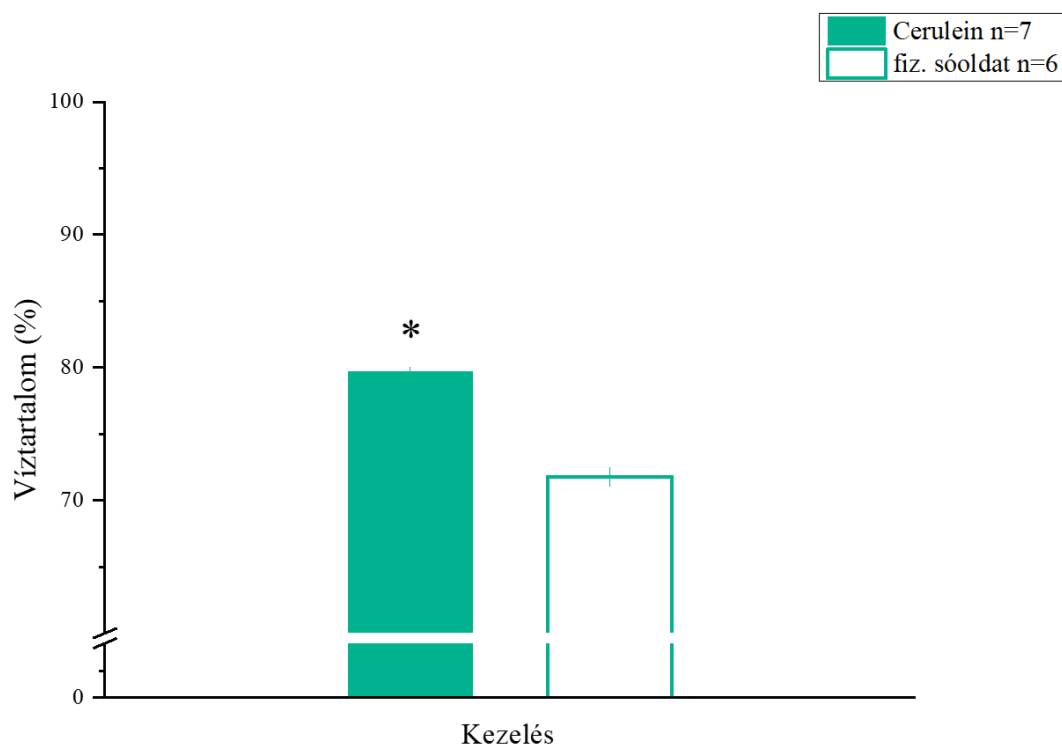
7. ábra: Egér hasnyálmirigyek szöveti ödéma mértékének ábrázolása ceruleinnel vagy fiziológiás sóoldattal kezelt csoportokban. * $p<0,05$.

A 8. ábrán a vérérszérüm paraméterek közül a szérüm amiláz szintet ábrázoltuk a kezelés függvényében egerekben. Eredményeink alapján jól látszik, hogy a cerulein kezelés (teli zöld oszlop) szignifikánsan ($p=0,001$) megnövelte a szérüm amiláz értékét a vérben egerek esetében is a kontroll állatcsoporthoz képest (üres zöld oszlop).



8. ábra: Egerek szérüm amiláz szintjének ábrázolása ceruleinnel vagy fiziológias sóoldattal kezelt csoportokban. * $p < 0,05$.

A cerulein által kiváltott AP kialakulását egerek esetében a hasnyálmirigy víztartalmának meghatározásával is szeretnénk volna igazolni. Eredményeink azt mutatják, hogy cerulein kezelés hatására az állatok hasnyálmirigyének víztartalma (az ödéma mértéke) szignifikánsan megnövekedett ($p < 0,001$) a kontroll állatokéhoz képest (9. ábra).



9. ábra: Egér hasnyálmirigyek víztartalmának ábrázolása ceruleinrel vagy fiziológiás sóoldattal kezelt csoportokban. * $p < 0,05$.

V. Diskusszió

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy cerulein kezelés hatására kísérleti modelljeinkben a maghőmérséklet jelentősen csökkent az AP állatokban kontroll társaikhoz képest. Szöveteik fokozott ödémásodása, a vérszérum amiláz emelkedett szintje és a pancreas víztartalom magasabb értékei bizonyítják, hogy modellünkben kialakult az AP. Devazepide előkezelés sikeresen kivédte a hipotermiát és a AP-t is, ugyanis sem a maghőmérséklet, sem az ödémásodás mértéke, sem a szérum amiláz szintje nem mutatott különösebb eltérést a kontroll csoportokhoz képest. Patkányok és egerek között lényeges fajok közti különbséget nem találtunk sem szövettanilag, sem a hőmérséklet szempontjából az AP lefolyása kapcsán.

A testhőmérsékleti elváltozások jelentősége szisztémás gyulladás bizonyos formáiban jól dokumentált. Szepszisben például a testhőmérséklet fontos előre jelzője lehet a betegség kimenetelének, hiszen láz esetén kisebb, hipotermia esetén pedig nagyobb mortalitásra lehet számítani (Rumbus et al., 2017). Ez azonban nem azt jelenti, hogy maga a hőmérsékleti változás okozza a halálos kimenetel megváltozását. Helyette, sokkal inkább elfogadott, hogy a testhőmérséklet megváltozása annak indikátora, hogy a szervezetben milyen adaptív stratégia alakul ki a szövethárosító behatással (szepszis esetén patogén mikroorganizmussal) szemben (Garami et al., 2018). Amikor a gazdaszervezet állapota a fertőzést megelőzően alapvetően egészséges, vagyis nem állnak fenn krónikus szív-, tüdőbetegségek és az energiaraktárak feltöltöttsége is kielégítő (tehát nem éhező, sorvadt, legyengült szervezetről van szó), akkor az optimális stratégia a patogénnel szembeni harc, és annak révén a fertőző ágens eliminálása a szervezetből. Ehhez szükség van az immunrendszer aktiválására és hatékonyságának fokozására. A magasabb (test)hőmérséklet szerepe kettős: egyrészt önmagában gátolhatja a patogének szaporodását (bakteriosztatikus), esetenként akár károsodásukhoz is vezethet (baktericid), másrészt pedig (ami jelentősebb) fokozhatja az immunsejtek és enzimeik működésének hatékonyságát. Néhány Celsius fokos testhőmérséklet emelkedés akár 4-5-szörösére emelheti az immunsejtek hatékonyságát (Székely, 2018). A fertőzésre adott (immun)válasz részeként szisztémás gyulladás is kialakul. Ennek létrejöttében pro-inflammatórikus citokinek (interleukin-1, -6, tumor nekrosis faktor-alfa) termelése és az arachidonsav kaszkád aktivációja játszik szerepet. Az utóbbi folyamat során termelt prosztaglandin E₂ az agyba jutva kiváltja a lázat, ami az előbbiekben leírtak alapján fokozza a szervezet védekezőképességét. Mindezek alapján a láz azt mutatja, hogy a szervezet felveszi a harcot a betolakodó patogénnel szemben (Rumbus & Garami, 2019).

Ettől eltérő a helyzet olyan esetekben, amikor a gazdaszervezet a fertőzést megelőzően már legyengült, például szívérrendszeri- vagy tüdőbetegség miatt vagy ha energiaraktárjai

kimerültek, például hosszabb éhezés vagy sorvasztó betegség következményeként. Az energetikailag és kardio-pulmonálisan megterhelő láz kialakulása és fenntartása ilyenkor nem engedhető meg a gazdaszervezet számára, a harc helyett tehát más stratégiát kell választani (Romanovsky & Székely, 1998). Hasonló a helyzet akkor is, amikor a fertőzés nagyon súlyos (mert például túl nagy csíraszámban került a szervezetbe a kórokozó). A megküzdés helyett ilyenkor a fertőzéssel szembeni toleranciára törekszik a szervezet, tehát energetikai minimum kialakítására, amely segítheti a túlélést addig, amíg a körülmények (külső és/vagy belső egyaránt) kedvezőbbé nem válnak a betegség legyőzésére (Garami et al., 2018). Az energetikai minimum elérése a vitális funkciók (keringés, légzés, anyagcsere) alapértékre csökkentésével valósítható meg, ennek köszönhető, hogy a test hőmérséklete is csökken, tehát hipotermia alakul ki. Ilyenkor a csökkent testhőmérséklet tehát nem más, mint annak jelzője, hogy a szervezet súlyos gyulladásos állapotban van, amivel az adott körülmények között nem képes önmagában megküzdeni.

A fentiekben leírtak alapján azt is könnyű megérteni, hogy szepszis esetén miért jobb a lázas betegek túlélésének esélye, míg a hipotermiásoké miért rosszabb. Érdekes módon, AP-ben, amely szintén a szisztémás gyulladás egyik megjelenési formája, a testhőmérséklet indikátor szerepe sokkal kevésbé feltérképezett. Eredményeink alapján ennek egyik oka lehet, hogy lényeges különbség áll fenn a humán adatok és az állatkísérletes modellekben kialakuló testhőmérséklet-változások között. AP esetén emberekben jellemzően láz szokott kialakulni, a hipotermiás esetek száma elenyésző (Kui et al., 2022). A láz kialakulásának hátterében ilyenkor a sérült szövetből felszabaduló anyagok (sérüléssel kapcsolatos molekuláris mintázat) által kiváltott immun- és gyulladásos válasz áll. A gazdaszervezet ugyanis szövetsérülés, mint az AP, esetén törekszik a sérülés terjedését megakadályozni, valamint a sérült szövettörmelékelt takarítani, amelyekhez szükség van a szepszis esetében leírt immunfolyamatok aktiválására. Érdekes módon azonban, AP esetén a láz megjelenése nemhogy kisebb, hanem inkább fokozott mortalitással van kapcsolatban. Feltételezhető, hogy ebben az esetben az immunrendszer és a gyulladásos folyamatok szabályozásának felborulásáról lehet szó, ami túlzott gyulladáshoz, a gazdaszervezet saját szöveteinek ezáltal további károsodásához és súlyos esetben akár halálhoz is vezethet. Kísérleteinkben célunk ezeknek az AP során fellépő gyulladásos és testhőmérsékleti változásoknak a modellezése és jobb megértése lett volna.

Az AP kiváltásához az irodalomban legelterjedtebben használt állatmodellt a cerulein által indukált AP modellt alkalmaztuk (Buchler et al., 1992; Fur et al., 2021). A humán adatok alapján várt lázzal ellentétben azonban ebben az állatmodellben hipotermia alakult ki. Felmerült, hogy az AP súlyos lefolyása (hasonlóan a súlyos szepszishez) állhat a

testhőmérséklet csökkenésének hátterében. A nullához közeli mortalitás ennek ellentmondani látszott, de a súlyosság megítélésére szövettani vizsgálatokat is végeztünk. A gyulladás mértékének szövettani jelei alapján (a mortalitással összhangban) is igazolni tudtuk, hogy az egerekben és patkányokban kísérleteinkben kialakult AP mértéke inkább mérsékelt volt mintsem súlyos. A hipotermia kialakulásának magyarázatára tehát más okot kellett keresnünk. A cerulein, mint CCK analóg, a pancreas sejteinek túlstimulációjával váltja ki a szöveti gyulladást, ennek receptorális mechanizmusa azonban nagyrészt tisztázatlan volt. Tekintvén, hogy a CCK receptorok közül a CCK₁ elsősorban a periférián, míg a CCK₂ inkább a központi idegrendszerben expresszálódik (Noble et al., 1999), figyelmünk a CCK₁ receptorra irányult. Az AP és a hipotermia mechanizmusának jobb megértéséhez egy specifikus CCK₁ receptor gátlót, a devazepidet alkalmaztuk (Cooper et al., 1992). Devazepide előkezeléssel sikeresen ki tudtuk védeni a cerulein hatására kialakuló hipotermiát, de azt még meg kellett vizsgálni, hogy a CCK₁ receptorok gátlása esetén csak a hipotermia hiányzik vagy az AP sem alakul ki cerulein adás esetén. Ennek megállapítására szövettani vizsgálatot végeztünk, amelynek során fény derült arra, hogy a devazepide a pancreas károsodását is kivédte. A devazepide és cerulein együttes hatását figyelembe véve feltételezhető, hogy a cerulein CCK₁ receptorokon keresztül váltja ki a testhőmérséklet csökkenését és a pancreas gyulladását. Lehetséges, hogy emberekben is az időnként leírt hipotermiával járó pancreatitisek hátterében a CCK₁ receptor által mediált jelátvitel szerepelhet, ami hosszútávon akár terápiás célpont lehet.

VI. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőimnek, Dr. Garaminé Pákai Eszternek és Dr. Garami Andrásnak a segítőkészségükért, biztatásukért és tanácsaikért. Továbbá szeretném megköszönni a PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet Termofiziológia Tanszék munkatársainak, Várnagyné Rózsafi Anikónak, Fekete Katának és Bakos Rolandnak, hogy a laborban használt módszerek elsajátításában segítettek. Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Dr. Vida Líviának (Pathológiai Intézet) a szövettani minták feldolgozásában és értékelésében, illetve Dr. Nagy Tamásnak (Laboratóriumi Medicina Intézet) a vérszérumok analízisében nyújtott segítségét.

VII. Hivatkozott irodalmak jegyzéke

- Balk, R. A. (2014). Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence*, 5(1), 20-26. <https://doi.org/10.4161/viru.27135>
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., & Acute Pancreatitis Classification Working, G. (2013). Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102-111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
- Bernard, C. (1855). *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine* (Vol. 1). J.-B. Baillière.
- Bohidar, N. P., Garg, P. K., Khanna, S., & Tandon, R. K. (2003). Incidence, etiology, and impact of Fever in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology*, 3(1), 9-13. <https://doi.org/10.1159/000069146>
- Bradley, E. L., 3rd. (1993). A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 128(5), 586-590. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1993.01420170122019>
- Buchler, M., Friess, H., Uhl, W., & Beger, H. G. (1992). Clinical relevance of experimental acute pancreatitis. *Eur Surg Res*, 24 Suppl 1, 85-88. <https://doi.org/10.1159/000129243>
- Carr, R. A., Rejowski, B. J., Cote, G. A., Pitt, H. A., & Zyromski, N. J. (2016). Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? *Pancreatology*, 16(4), 469-476. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.02.011>
- Cooper, S. J., Dourish, C. T., & Clifton, P. G. (1992). CCK antagonists and CCK-monoamine interactions in the control of satiety. *Am J Clin Nutr*, 55(1 Suppl), 291S-295S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.1.291s>
- Fonyó, A., & Geiszt, M. (2019). *Az orvosi élettan tankönyve* (8 ed.). Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Fur, G., Balint, E. R., Orjan, E. M., Balla, Z., Kormanyos, E. S., Czira, B., Szucs, A., Kovacs, D. P., Pallagi, P., Maleth, J., Venglovecz, V., Hegyi, P., Kiss, L., & Rakonczay, Z., Jr. (2021). Mislocalization of CFTR expression in acute pancreatitis and the beneficial effect of VX-661 + VX-770 treatment on disease severity. *J Physiol*, 599(22), 4955-4971. <https://doi.org/10.1113/JP281765>
- Garami, A., Steiner, A. A., & Romanovsky, A. A. (2018). Fever and hypothermia in systemic inflammation. *handbook of clinical neurology*, 157, 565-597. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00034>
- Ge, P., Luo, Y., Zhang, G., & Chen, H. (2024). The role of proteomics in acute pancreatitis: new and old knowledge. *Expert Rev Proteomics*, 21(1-3), 115-123. <https://doi.org/10.1080/14789450.2024.2320810>
- Hegyi, P., Perides, G., L., S. M., & Rakonczay, Z. J. (2013). Commonly Employed Rodent Models of Experimental Acute Pancreatitis: Their Strengths and Weaknesses, Relevance to Human Disease, Selection, and Appropriate Use. *Pancreapedia*. <https://doi.org/10.3998/panc.2013.4>
- Hurban, R. H., Pitman, M. B., & Klimstra, D. S. (2007). *Tumors of the Pancreas (Afip Atlas of Tumor Pathology)*. American Registry of Pathology.
- Iannuzzi, J. P., King, J. A., Leong, J. H., Quan, J., Windsor, J. W., Tanyingoh, D., Coward, S., Forbes, N., Heitman, S. J., Shaheen, A. A., Swain, M., Buie, M., Underwood, F. E., & Kaplan, G. G. (2022). Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, 162(1), 122-134. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.043>

- Khan, M. Z., Yousaf, H., Jamil, A., Shah Zaib, M., & Haddad, N. (2020). Acute Pancreatitis Associated With Hypothermia: An Uncommon Presentation. *Cureus*, 12(6), e8859. <https://doi.org/10.7759/cureus.8859>
- Kui, B., Pinter, J., Molontay, R., Nagy, M., Farkas, N., Gede, N., Vincze, A., Bajor, J., Godi, S., Czimmer, J., Szabo, I., Illes, A., Sarlos, P., Hagendorn, R., Par, G., Papp, M., Vitalis, Z., Kovacs, G., Feher, E., . . . Hungarian Pancreatic Study, G. (2022). EASY-APP: An artificial intelligence model and application for early and easy prediction of severity in acute pancreatitis. *Clin Transl Med*, 12(6), e842. <https://doi.org/10.1002/ctm2.842>
- Li, C. L., Jiang, M., Pan, C. Q., Li, J., & Xu, L. G. (2021). The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019. *BMC Gastroenterol*, 21(1), 332. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01906-2>
- Lin, K., Ofori, E., Lin, A. N., Lin, S., Lin, T., Rasheed, A., Vasudevan, V., & Reddy, M. (2018). Hypothermia-Related Acute Pancreatitis. *Case Rep Gastroenterol*, 12(2), 217-223. <https://doi.org/10.1159/000489296>
- Noble, F., Wank, S. A., Crawley, J. N., Bradwejn, J., Seroogy, K. B., Hamon, M., & Roques, B. P. (1999). International Union of Pharmacology. XXI. Structure, distribution, and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol Rev*, 51(4), 745-781. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10581329>
- Pannala, R., Kidd, M., & Modlin, I. M. (2009). Acute pancreatitis: a historical perspective. *Pancreas*, 38(4), 355-366. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318199161c>
- Réthyi, M., & Szentágothai, J. (2014). *Funkcionális anatómia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Romanovsky, A., & Székely, M. (1998). Fever and hypothermia: two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation. *Medical hypotheses*, 50(3), 219-226. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(98\)90022-6](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(98)90022-6)
- Romanovsky, A. A., Almeida, M. C., Aronoff, D. M., Ivanov, A. I., Konsman, J. P., Steiner, A. A., & Turek, V. F. (2005). Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Front Biosci*, 10(1-3), 2193-2216.
- Rumbus, Z., & Garami, A. (2019). Fever, hypothermia, and mortality in sepsis: Comment on: Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, Petervari E, Balasko M, Marta K, Miko A, Parniczky A, Tenk J, Rostas I, Solymar M, Garami A. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170152. DOI: 10.1371/journal.pone.0170152. *Temperature*, 6(2), 101-103. <https://doi.org/10.1080/23328940.2018.1516100>
- Rumbus, Z., Matics, R., Hegyi, P., Zsiboras, C., Szabo, I., Illes, A., Petervari, E., Balasko, M., Marta, K., Miko, A., Parniczky, A., Tenk, J., Rostas, I., Solymar, M., & Garami, A. (2017). Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One*, 12(1), e0170152. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170152>
- Sahin-Toth, M., & Hegyi, P. (2017). Smoking and Drinking Synergize in Pancreatitis: Multiple Hits on Multiple Targets. *Gastroenterology*, 153(6), 1479-1481. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.031>
- Saper, C. B., Romanovsky, A. A., & Scammell, T. E. (2012). Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nature neuroscience*, 15(8), 1088-1095. <https://doi.org/10.1038/nn.3159>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., & Coopersmith, C. M. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

- Subramanian, S. K., Brahmbhatt, B., Bailey-Lundberg, J. M., Thosani, N. C., & Mutha, P. (2024). Lifestyle Medicine for the Prevention and Treatment of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Diagnostics (Basel)*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060614>
- Székely, M. (2018). *Kórélettani alapok* (3. ed.). Budapest: Medicina Könyvkiadó
- Szellár, V. (2023). *Testhőmérsékleti eltérések vizsgálata L-arginin által kiváltott akut pancreatitis állatmodellben* [BSc Szakdolgozat, Pécsi tudományegyetem]. Pécs.
- Takacs, T., Szabolcs, A., Biczó, G., Hegyi, P., & Rakonczay, Z. (2008). [The clinical relevance of experimental acute pancreatitis models]. *Orv Hetil*, 149(42), 1981-1986. <https://doi.org/10.1556/OH.2008.28464> (A kísérletes akut pancreatitismodellek klinikai relevanciája.)
- Yang, X., Yao, L., Fu, X., Mukherjee, R., Xia, Q., Jakubowska, M. A., Ferdek, P. E., & Huang, W. (2020). Experimental Acute Pancreatitis Models: History, Current Status, and Role in Translational Research. *Front Physiol*, 11, 614591. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.614591>
- Zilio, M. B., Eyff, T. F., Azeredo-Da-Silva, A. L. F., Bersch, V. P., & Osvaldt, A. B. (2019). A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*, 21(3), 259-267. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.08.003>