

Állatorvostudományi Egyetem
Belgyógyászati Tanszék

**Tápanyagösszetétel hatásának vizsgálata kutyán, experimentális
pancreatitis modellben**

TDK dolgozat



Készítette: Vad Petra

Témavezetők: Dr. Kanyorszky Eszter Tünde
ÁTE, Belgyógyászati Tanszék, klinikus állatorvos, PhD hallgató
Dr. Sterczer Ágnes, PhD
ÁTE, Belgyógyászati Tanszék, egyetemi docens

Budapest, 2022

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	3
2. Bevezetés.....	4
3. Célkitűzések	4
4. Irodalmi áttekintés.....	5
4.1 A kutyák pancreatitisének jellemzése	5
4.1.1 A pancreas anatómiája	5
4.1.2. Pancreas élettana és szövettana	5
4.1.3. Pancreatitis kialakulásának okai.....	7
4.1.4. Pancreatitis tünetei, következményei, diagnosztikája.....	7
4.1.5. Akut pancreatitis során megfigyelhető patológiai elváltozások.....	12
4.1.6. Pancreatitis terápiája	13
4.1.7. Prognózis	16
4.2 Humán pancreatitis és terápiája.....	16
4.3 Zsír hatása a pancreas működésére humán, kutya és egyéb fajokban.....	16
4.4 Ceruleinrel előidézett pancreatitis	18
5. Anyagok és módszerek.....	20
5.1. A vizsgálatban résztvevő kutyák.....	20
5.2. A vizsgálat során felhasznált tápok, gyógyszerek.....	20
5.3. A kísérlet leírása.....	21
5.4. Statisztikai elemzés	23
6. Eredmények és értékelésük	24
6.1. A kutyák adatai és a fizikális vizsgálat eredményei.....	24
6.2. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei.....	25
6.3 Ultrahangvizsgálat eredményei.....	28
6.4. Kórbonctani és kórszövettani vizsgálat.....	30
6.5 Eredmények értékelése.....	34
7. Összefoglalás.....	37
8. Abstract	38
9. Irodalomjegyzék.....	39
10. Köszönetnyilvánítás	42

1. Rövidítések jegyzéke

A	– alacsony zsírtartalmú táppal etetett kutyák	HP	– haptoglobin
ALT	– alanin-aminotranszferáz	KTI	– kapilláris újratelődési idő
AST	– aszpartát-aminotranszferáz	M	– magas zsírtartalmú táppal etetett kutyák
ALP	– alkalikus foszfatáz	MODS	– sokszervi diszfunkciós szindróma
GGT	– gamma-glutamil-transzferáz	NSAID	– nem-szteroid gyulladáscsökkentők
APP	– akut fázis fehérjék	PLI	– pancreas lipáz immunreaktivitás
APTI	– aktivált parciális tromboplastin idő	PSTI	– pancreas szekréciós tripszin inhibitor
CCK	– cholecystokinin	PTI	– protrombin idő
cPL	– kutya pancreas specifikus lipáz	RER	–resting energy requirements
CRP	– C-reaktív protein	RTG	– röntgen
CT	– computer tomográfia	SAA	– szérum amiloid-A
DER	– durva felszínű endoplazmatikus retikulum	SIRS	– szisztémás gyulladásos válaszreakció szindróma
DIC	– disszeminált intravasalis coagulopathia	TLI	– tripszinszerű immunreaktivitás
EDTA	– etilén-diamin-tetraecetsav	ttkg	– testtömegkilogramm
ELISA	– enzimhez kötött immunszorbiens próba	UH	– ultrahang
HES	– hidroxí-etil-keményítő		

2. Bevezetés

Az alábbi dolgozatban egy olyan kutatás részleteit szeretném bemutatni, amelyben beagle kutyákon mesterségesen kiváltott pancreatitis terápiáját vizsgáltuk azon szempontból, hogy milyen zsírtartalmú táp megfelelőbb a terápia során abban az esetben, ha a betegség korai szakaszában már elkezdődik a beteg állatok enteralis táplálása. Vizsgálatunk célja, hogy egy, a későbbiekben tervezett, spontán kialakult akut pancreatitisben szenvedő kutyákkal végzett klinikai vizsgálat biztonságosságát előzetesen felmérjük és a kapott eredményeket ennek során felhasználjuk.

3. Célkitűzések

Az akut pancreatitis kezelése során javasolt az enteralis táplálás minél előbbi megkezdése, amelyhez átlagos vagy csökkentett zsírtartalmú folyékony tápot alkalmaznak emberben és kutyában egyaránt. [44] Azonban arra még nem volt klinikai vizsgálat sem emberben sem kutyában, hogy a táplálék zsírtartalma hogyan befolyásolja az akut pancreatitis lefolyását. Célunk megfigyelni, hogy mesterségesen előidézett pancreatitisben a korai enteralis táplálás során az eltérő zsírtartalmú táp hogyan befolyásolja a betegség lefolyását. Ehhez kutatásunkban 10 beagle kutyán – az állatvédelmi- és etikai szabályoknak megfelelően – mesterségesen idéztünk elő akut pancreatitist cerulein segítségével, amelynek meglétét a tünetek jelentkezésének megfigyelésével, a kutyák vérének laboratóriumi vizsgálatával, valamint kiegészítő vizsgálatokkal (UH) igazoltuk. 5-5 kutyán monitoroztuk az alacsonyabb (0,02 g/ml), illetve magasabb (0,15 g/ml) zsírtartalmú táp hatását.

További szándékunk egy olyan randomizált klinikai vizsgálat biztonságosságát felmérni, amelyben a jelenlegi kísérlethez hasonlóan, de spontán kialakult akut pancreatitisben szenvedő kutyákon vizsgáljuk a különböző zsírtartalmú tápok hatását.

4. Irodalmi áttekintés

4.1 A kutya pancreatitisének jellemzése

4.1.1 A pancreas anatómiája

A hasnyálmirigy a hasüregben található U alakú, halványvörös színű, kettős elválasztású mirigy. Teste a flexura duodeni cranialis mentén található, a bal lebenye a gyomor felé tér a nagy csepleszben, míg jobb lebenye a mesoduodenumban halad a pars descendens duodeni mentén. Két kivezető nyílása a ductus pancreaticus minor és major, melyek a duodenumba nyílnak a papilla duodeni minoron és az epevezetővel közös kijáraton, a papilla duodeni majoron keresztül. [1]

4.1.2. Pancreas élettana és szövettana

A hasnyálmirigy szöveti felépítését tekintve két különböző rész különíthető el: az exokrin és az endokrin rész.

Az exokrin rész feladata a hasnyál termelése, melynek enzimei (α -amiláz, lipázok, proteázok (pepszin, tripszin, kimotripszin), ribonukleázok, dezoxiribonukleázok, foszfolipáz A2, elasztáz, karboxipeptidáz stb.) a különböző tápanyagok bontásában vesznek részt. Megfelelő működésükhöz alkalikus pH szükséges a vékonybélben, amelyet a hasnyálmirigy által termelt hidrogén-karbonát biztosít. [2–4]

Az emésztőenzimeket a hasnyálmirigy exokrin végkamrái (acinusai) termelik. Az acinusok köbhámsejtjeinek basalis oldalán található durva felszínű endoplazmatikus retikulumok (DER) a fehérjeszintézisért felelősek. A termelt fehérjék a Golgi-készülékbe kerülve membránnal vevődnek körbe és szekréciós vacuolumokként (ún. zymogén szemcsékként) a megfelelő inger hatására exocytosissal a lumenbe jutnak. A köbhámsejtek által termelt koncentrált folyadék gyakran csak az enzimek előalakját tartalmazza, melynek elektrolittartalmát a tubulus intercalarisok az acinusokba is betérjedő ún. centroaciner sejtjei módosítják. A tubulus intercalarisok a ductus intralobularisokba nyílnak. Ezeknek a hámsejtjei és a centroaciner sejtek bikarbonátot választanak ki egy klorid-bikarbonát antiporter fehérje segítségével, hogy a gyomor savas pH-ját ellensúlyozzák az enzimek számára megfelelő környezetet teremtve, valamint vízzel hígítják az acinusok által termelt szekréciót. A ductus intralobularisok a ductus interlobularisokban folytatódnak, melynek hámsejtjei mucint termelnek. Az enzimeket a ductus pancreaticusok gyűjtik össze, amelyek a duodenum lumenébe juttatják a hasnyálat. [2, 4]

Az enzimek egy része proenzim formájában ürül a duodenumba, ahol megtörténik az aktiváció: először a tripszinogénből (proenzim) enteropeptidáz által kialakul a tripszin (aktív enzim) amely ezután a többi proenzim aktív enzimmé alakulását teszi lehetővé. [2, 4]

A pancreas exokrin enzintermelését a vegetatív idegrendszer által leadott acetil-kolin, valamint a duodenum enteroendokrin sejtjei által termeltolecisztokinin (CCK) és szekretin serkenti: a CCK az acinusok proenzim termelését, valamint az enteropeptidáz termelését a szekretin pedig a centroacináris sejtek és az elvezetőcsatornák bikarbonát és vízelválasztását ösztönzi. [2, 4]

A pancreas állományában elsősorban megtalálható Langerhans-szigetek felelősek az endokrin funkcióért, amelyek különböző anyagcserefolyamatokat irányító hormonokat (glükagont, inzulint, szomatostatint, pancreatikus polipeptidet stb.) termelnek. [2]

A hasnyálmirigy által termelt emésztőenzimek képesek lennének magát a pancreast is megemésztetni, így több mechanizmus játszik szerepet az önemésztés megakadályozásában. Az acinusok köbhámsejtjei közötti sejtkapcsoló struktúrák, különösképpen a zonula occludens megakadályozza, hogy a pancreas által termelt enzimek elhagyva a lument a hasnyálmirigy szövetei közé diffundáljanak. Az acinusokban az enzimek inaktív prekursorok formájában (zymogének), vagy intakt molekulaként (pl. alfa-amiláz és a lipáz nem aktív formája) termelődnek a pancreasban, amelyek normál esetben csak a duodenumban aktiválódnak. Az exokrin sejtek tripszin inhibitor (pancreas secretory trypsin inhibitor (PSTI)) termelnek. [2, 3] Amennyiben a tripszinogén még az acinusban, vagy az elvezető csatornában aktiválódik, a PSTI a tripszinhez kötődve inaktíválja azt, így nem károsodnak a pancreas szövetei. Ha több tripszin aktiválódik, mint amennyit a PSTI meg tud kötni, a proteázok a vérkeringésbe jutnak. A keringésben a plazma-proteáz inhibitorok (α -antitripszin, α -makroglobulinok) komplexeket képeznek a proteázokkal, amelyeket a reticulo-endothelialis rendszer távolít el a keringésből. [5, 6] Normál esetben az acinussejtekben a lizoszómák és a zymogén szemcsék elkülönülten találhatóak, azonban pancreatitis során, a betegség kezdetekor egy apicalis blokk keletkezik az acinussejtekben, amely gátolja a zymogén granulumok ürülését, így azok fuzionálnak a lizoszómákkal. A lizoszómákban található katepszin B intracellulárisan aktiválni tudja a tripszinogént aktív tripszinné. [5]

Így ha a pancreas védőmechanizmusai nem működnek megfelelően, az aktivált tripszin a többi enzim aktiválását okozza, amely az acinusok és a környező zsírszövet emésztéséhez vezet. Az acinusok által termelt elasztáz érfalkárosító hatású, kimaródások jelennek meg az ereken,

amelyek vérzésekhez és gyulladásos reakciókhoz vezetnek, valamint a vérbe jutott emésztőenzimek a szervezet más szerveit is károsítani tudják. [2]

4.1.3. Pancreatitis kialakulásának okai

A hasnyálmirigy-gyulladás főleg a hasnyálmirigy exokrin részét érintő gyulladásos betegség, amely megjelenését tekintve lehet heveny és idült. A betegség általában idiopathicus eredetű. [3] Pancreatitis bármilyen korú, nemű és fajtájú kutyában kialakulhat, de jellemzőbb középkorú vagy idős kutyákra, valamint egyes fajtákra (például törpe schnauzerekre, yorkshire terrierekre, boxerekre, spánielekre, shetlandi juhászkutyákra és colliekra). [6, 7]

A pancreatitis kialakulására több rizikófaktor van hatással, azonban még nem minden esetben tisztázott, hogy az adott rizikófaktor pontosan hogyan befolyásolja a pancreatitis valószínűségét. Rizikófaktorok közé sorolható az elhízás, a nem megfelelő táplálás, hormonális problémák, mint például a diabetes mellitus, hyperadrenocorticismus, hypothyreodismus is. Hajlamosító tényezők között szerepel a ductus pancreaticus elzáródása, a hypertriglyceridaemia, a gyomor- és duodenum megbetegedései, a pancreas mikrocirkuláris zavara (például ischaemia és hypotensio esetén), vagy a hasnyálmirigy sérülése is. Egyes gyógyszerek, mint a kálium-bromid, fenobarbitál, azatioprin, tetraciklin, szulfonamidok stb. is növelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának kockázatát, valamint a gyógyszerek idioszinkráziás reakció révén is okozhatnak pancreatitist. A hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásában toxikózisok (szerves foszforsavmérgezés, kígyómérgek) illetve parazitákkal való fertőzöttség például babesiosis is szerepet játszhatnak. [3, 6, 7]

4.1.4. Pancreatitis tünetei, következményei, diagnosztikája

Az akut pancreatitis diagnosztizálása viszonylag nehéz folyamat, feltehetően sok pancreatitiszes eset diagnosztizálatlan marad, mivel a tünetek nem pathognomicusak.

A hirtelen lesóványodás, hányás, hasmenés, láz és az epigastrium fájdalma gyakori tünete a heveny pancreatitisnek, különösen akkor, ha ezek egyszerre jelentkeznek. A kutyák a hasi fájdalom enyhítésére a jellegzetes pozíciót vehetnek fel: mellső lábuk és mellkasuk a földön fekszik, hátsó lábuk pedig a földön áll. A fájdalom jelei nem mindig láthatóak egyértelműen, a hasi terület tapintásával azonban a legtöbb esetben előidézhető fájdalomra utaló válaszreakció. Kevésbé gyakori tünetek közé sorolható a dehidráció, a száraz nyálkahártyák, a sokk következtében a kapilláris újratelődési idő (KTI) megnyúlása, emelkedett légzés- és szívverésszám. Kevésbé gyakori, szisztémás tünetek is megjelenhetnek, mint az icterus, hypothermia, légzési nehézségek, vérzéses diathesis és az ascites. Súlyos hasnyálmirigy-

gyulladás esetén cardiovascularis megbetegedések, sokszervi diszfunkciós szindróma (MODS) és disszeminált intravasalis coagulopathia (DIC) is megjelenhet. [3, 6–8] Fontos hangsúlyozni, hogy ezen tünetek specifikussága alacsony, gyakran előfordulhatnak más megbetegedések tüneteként is. [9]

A krónikus pancreatitis tünetei azonban nem jellegzetesek, változatosak lehetnek, és nehezen detektálhatóak. [8]

A hasnyálmirigy-gyulladásnak a többi szervre is kiható következményei, szövődményei lehetnek. A pancreatitis áthúzódhat a környező szervekre például a peritoneumra, amely során peritonitis majd hasúri folyadékgyülem keletkezhet, valamint a hasúri gyulladásos folyamatok miatt paralyticus ileus is kialakulhat. A pancreas gyulladása másodlagos gyulladást indukálhat a colon transversumon amely (olykor friss véres) hasmenéssel, vagy bélsárürítési nehézségekkel járhat. A súlyos, heveny pancreatitisnek az egész szervezetre ható következményei alakulhatnak ki: a SIRS (szisztémás gyulladásos válaszreakció szindróma) miatt felszabaduló gyulladásos mediátorok szívritmuszavart, gyomorvérzést, gyomorfekélyt, bélvérzést, valamint akut vesekárosodást (ezzel együtt oliguriát vagy anuriát) okozhatnak; a DIC miatt petechiális vérzések jelentkezhettek; a MODS pedig főként tüdőelváltozások formájában jelenik meg. A keringésbe jutó emésztőenzimek a zsírszövet elhalását, gyulladását idézik elő steril nodularis panniculitist okozva. Jelentkezhet polyuria és polydypsia amelyek a pancreatitissel egyszerre meglévő diabetes mellitus tünetei is lehetnek. Megfigyelhetőek idegrendszeri tünetek is, de ezek eredete még csak a humán esetekben tisztázott. [3, 7]

Diagnosztika során a vérlabor, biokémiai vizsgálatok és a sav-bázis egyensúly vizsgálata fontos egyéb betegségek kizárása céljából. Azonban ezen paraméterek nem specifikusak a pancreatitissre, mivel egy összetett folyamatról van szó. [3, 7] A vizsgálatokban jelentkező eltérések a következők: a dehidráció miatt megemelkedhet a hematocrit (Ht) érték. [3, 8, 10] A gastrointestinalis vérzések, egyéb társbetegségek miatt ritkán anémia alakulhat ki. [3] Pancreatitis esetén a leucocytosis az egyik leggyakrabban előforduló eltérés, sokszor a vérkép balra tolódásával együtt figyelhető meg. [3, 8] A véralvadási zavarok és DIC miatt előfordulhat thrombocytopaenia, megnyúlhat az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) és a protrombin idő (PTI), valamint pozitív lehet a D-dimer teszt. [3, 6, 7] A hasnyálmirigy-gyulladás során – kifejezetten ha necrotizáló pancreatitis jelentkezik – a felszabaduló stresszhormonok (katekolaminok, kortizol) koncentrációjának emelkedése, valamint a glucagon magasabb szintje miatt hyperglycaemia jelentkezik (amely a krónikus pancreatitis során az inzulint termelő sejtek károsodása miatt is kialakulhat). [3, 8] Ugyanakkor az

étvágytalanság és szepszis miatt hypoglycaemia is kialakulhat. [10] Hypercholesterolaemia, hypertriglyceridemia jelentkezhethet a nem megfelelő táplálkozásból adódó hyperlipidaemia vagy a pancreatitis miatt. [3, 8] A dehidráció miatt gyakran előfordul prerenalis azotaemia, de renalis azotaemia is kialakulhat a SIRS következtében létrejött akut veseelégtelenség miatt, valamint a hypovolaemia miatti veseperfúzió-csökkenés is vezethet renalis azotaemiához. [3, 6–8] A keringési zavarok, a SIRS, és a gyulladt pancreasból a portalis keringésbe kerülő enzimek hepatocellularis károsodást okozhatnak, amely a májenzimek szintjének növekedéséhez vezethet. A pancreatitisszel összefüggő májsérülés következtében hyperbilirubinaemia és icterus is kialakulhat, de ez inkább a macskákra jellemző. [3, 8] Súlyos hasnyálmirigy-gyulladásakor, ha az állat sokat hány, a felborult elektrolitháztartása hypokalaemia, hyponatraemia és hypochloroemia formájában mutatkozik meg a vérben. [3, 8, 10] Jelentkezhethet metabolikus acidózis is. [3] A pancreasenzimek és a zymogének koncentrációja megemelkedhet a szérumban, amely lehet a pancreatitis, vagy egy veseelégtelenség következménye is. Amennyiben a vese clearance-e csökken, a szérumban maradnak ezek az enzimek, így emelkedett értékeket mutatnak. Az említett két formát viszonylag nehéz elkülöníteni, azonban ha az enzimek normálértékének 2-3-szorosát méri, az nagy valószínűséggel nem renális eredetű. [8]

A vérszérum amiláz- és lipázaktivitásának kolorimetriás mérése nem ad sem elég specifikus, sem elég szenzitív eredményt, ugyanis ezeket az enzimeket a szervezet a pancreason kívüli egyéb helyeken is elő tudja állítani, valamint pancreatitis során nem feltétlenül emelkedik meg a szintjük. A szintetikus szubsztráttal való lipázaktivitás mérése azonban már sokkal specifikusabb és szenzitívebb diagnosztikát tesz lehetővé. [3, 7]

A pancreas eredetű lipázt csak az acinusok termelik. Egyedi antigénszerkezete miatt el lehet különíteni az egyéb forrásból származó lipáztól, így a pancreas lipáz immunreaktivitás (PLI) szintjének vizsgálata a szérumban fontos módszer a pancreatitis diagnosztikájában. A kutya pancreas-specifikus lipáz (cPL) meghatározásához egy enzimhez kötött immunszorbiens próbát (ELISA) kell elvégezni (Spec cPL). Ez az összes laboratóriumi vizsgálat közül a legspecifikusabban és legszenzitívebben mutatja ki a hasnyálmirigy-gyulladást, habár a betegség súlyossága befolyásolni képes az eredményeket, és az enyhe megbetegedést nehezebben mutatja ki, így a szenzitivitása 64-93% között mozog. A módszer hátránya, hogy a Spec cPL vizsgálattal nem kapunk azonnali eredményt, amely súlyos esetekben kedvezőtlen. A cPL rendelői körülmények között is mérhető gyorstesztel például a SNAP cPL-nek nevezett teszttel, amely szemikvantitatív módon állapítja meg a pancreatitis meglétét. Pozitív

teszteredmény után érdemes megcsináltatni a Spec cPL tesztet is a diagnózis pontosítása érdekében. [3, 7, 9, 11]

A tripszinogén és a tripszin mérésén alapszik a tripszinszerű immunreaktivitás (TLI) vizsgálata, azonban a módszer szenzitivitása pancreatitises betegeknél alacsony. Ugyan ezek az enzimek pancreas-specifikusak, normál hasnyálmirigyű, vesebeteg kutyákban is megemelkedhet a szintje az elégtelen kiválasztás miatt, így csak akkor biztos, hogy a beteg pancreatitisben szenved, ha a vesebetegséget már kizárták, és ennek ellenére is magas TLI szintet mértek. Fals negatív eredmény az alacsony szenzitivitás miatt így is előfordulhat. Ezt a módszert főleg exokrin pancreas insuffitientia diagnosztizálására alkalmazzák. [3, 7, 10]

Az akut fázis fehérjék (APP) olyan anyagok, amelyek >25%-kal változtatják a koncentrációjukat a vérben a bizonyos betegségek során termelődött pro-inflammatorikus citokinek hatására. Kétféle APP létezik: a pozitív APP-k szintje nő, a negatív APP-k szintje csökken a gyulladásos reakciók során. Kutyákban a két fő APP a C-reaktív protein (CRP) és a szérum amiloid-A (SAA); valamint fontos megemlíteni egy harmadik, kevésbé jelentős APP, a haptoglobin (HP) szerepét is. Vizsgálatuk a pancreatitis diagnosztikája során is felhasználható. [12] Kutyákban a legfőbb pozitív APP a CRP, amelynek koncentrációja pancreatitis fennállása esetén megemelkedhet. Bár ez nem specifikus paraméter a pancreatitise, de a gyulladásos folyamatok – mint a hasnyálmirigy-gyulladás – során keletkező gyulladásos mediátorok megemelik a koncentrációját. A CRP szint alapján előrejelezhető az akut pancreatitis súlyossága, lefolyása, amelyet gold standardként alkalmaznak a humán orvoslásban. A CRP-szintet érdemes többször mérni, ugyanis az ismételt CRP mérések segítségével a betegség nyomon követhető, a prognózis biztosabban meghatározható. Egyetemünkön egy korábbi kutatásban megállapították, hogy amennyiben pancreatitis során a CRP-szint 34,3 mg/l feletti, a túlélés valószínűsége kisebb mint 50%, de a prognózis felállításánál mérlegelni kell a többi, prognosztikai jelentőséggel bíró elváltozást is, valamint figyelembe kell venni, hogy a szervezetben zajló egyéb gyulladásos folyamatok is befolyásolhatják az értékét. [13–15] A másik fő, ugyancsak pozitív, főként a máj által termelt pozitív APP, a SAA szintje is gyors emelkedést mutat gyulladásos folyamatok esetén. Feladata többek között az immunsejtek kemotaxisának segítése, így azok könnyebben eljutnak a gyulladás helyszínére. [16, 17] Kutyákban megemlítenő a HP szerepe is, a gyulladásos folyamatok következtében egy mérsékelt haptoglobin válasz alakul ki. Egyes kutatások igazolják, hogy akut pancreatitis esetében mindhárom APP szignifikáns emelkedést mutat egészséges kutyák APP szintjeihez képest. [12, 18]

Léteznek ezen kívül egyéb laboratóriumi módszerek is mint például a tripszinogén aktivációs peptid mérése, de ez kevésbé specifikus és kevésbé szenzitív, ezért vizsgálatuk nem feltétlenül szükséges. [7, 9]

Különböző képalkotó eljárások igénybevétele is ajánlott a pontosabb diagnózis felállításához. A röntgenvizsgálat (RTG) főként egyes elváltozások kizárására alkalmas. A röntgenfelvételen az eltérések nem látszanak kifejezetten, az esetlegesen látott különbségek pedig nem specifikusak a hasnyálmirigy-gyulladásra. Pancreatitisre utaló röntgenelváltozás a hasüreg jobb cranialis területén jelentkező denzitásfokozódás, a gyomor balra tolódása, valamint a pylorus és a duodenum között lévő szög megnagyobbodása. [6–8]

A hasnyálmirigy-gyulladás diagnosztizálásában a hasúri ultrahangos (UH) vizsgálat egy gyakran használt kiegészítő vizsgálati módszer, sokkal hatékonyabban alkalmazható pancreatitisben szenvedő pácienseknél, mint a RTG-vizsgálat. Fontos megjegyezni, hogy a felvétel elbírálása nagyban függ a vizsgálatot végző állatorvos tapasztalatától, és az UH gép minőségétől. Korábban úgy tartották, hogy UH-os vizsgálattal fel lehet mérni a pancreatitis súlyosságát, azonban az újabb vizsgálatokból arra lehet következtetni, hogy az ultrahangvizsgálat szenzitivitása és a specificitása limitált. [19] Ennek ellenére a pancreatitis diagnosztikájában nem szabad mellőzni, mivel ezzel a módszerrel kizárható sok egyéb, hasi fájdalmat okozó elváltozás, valamint a diagnózis megerősítésére, illetve a szövődmények felkeresésére is alkalmas. [13, 20] A pancreas megnagyobbodása, csökkent echogenitása, és a mesenterium megváltozott echogenitása a legjellemzőbb ultrahangos elváltozás pancreatitis esetén. Amennyiben csak egy van jelen az említett elváltozások közül, az nem elég specifikus a pancreatitisre; azonban ha kettő, vagy három elváltozás figyelhető meg, a specificitás ugyan nő, de vele együtt a szenzitivitás csökken. [20] Az UH-on pancreatitisre utaló tünetek továbbá: a pancreas rendellenes alakja, kontúrja, hypo- és/vagy hyperechogen területek a hasnyálmirigyen, és a környező mesenterium fokozott echogenitása a peripancrealis zsírszövet necrosis miatt. Látható még generalizált vagy lokalizált hasúri folyadék, és a gyomor- vagy a bélfal megvastagodása is. [3, 7–9] Több kutatásban is megfigyelték, hogy az idő előrehaladtával például a hospitalizáció ideje alatt fokozódnak az ultrahanggal észlelhető elváltozások, és néhány nappal később már sokkal erősebben jelentkeznek, mint korábban, ezért érdemes legalább kétszer, 2-3 nap eltéréssel ultrahanggal megvizsgálni a betegeket. [19–21] Összességében ezen elváltozások megléte alátámasztja a pancreatitist, viszont önállóan nem alkalmazhatóak a diagnózis felállítására. [20]

A computer tomográfiás (CT) vizsgálat a humán pancreatitis diagnosztikájában nagyon elterjedt, azonban az állatorvosi területen még nem igazán alkalmazzák ezt az eljárást. Kutatások szerint, amelyben pancreatitiszes macskákat vizsgáltak a CT kevésbé volt szenzitív és specifikus, mint a szerológiai tesztek és az UH-os vizsgálat. [7, 9, 22]

Biopsziás mintavétel vagy UH- árnyékban végzett vékonytű-aspiráció is alkalmazható a diagnosztikában: magas specificitása ellenére a szenzitivitása igen alacsony, mivel a hasnyálmirigyben akár kis helyre is lokalizálódhatnak a gyulladásos folyamatok. Ezek a módszerek főként a pancreatitis elkülönítését segítik más hasnyálmirigy eredetű bántalmaktól. A normálistól eltérő mintában intakt és degenerált neutrofil granulocitákat, degenerált acinussejteket lehet látni, amelyek pancreatitisre utalnak. [6, 7, 9]

4.1.5. Akut pancreatitis során megfigyelhető patológiai elváltozások

Akut pancreatitis során az elváltozások a pancreasból kijutó emésztőenzimek, és a pancreas gyulladása miatt felszabaduló gyulladásos mediátorok jelenléte miatt alakulnak ki. Enyhe esetben a pancreas savós beszűrődése, ödémája, duzzanata, lágyabb tapintata észlelhető makroszkópos vizsgálat során, de súlyosabb esetben komolyabb elváltozások is megjelenhetnek. A proteolyticus folyamatok következtében a pancreas parenchymája, valamint az érfalak károsodnak, amely vérzéshez vezethet. Akut haemorrhágiás pancreatitis esetén a necrosis miatt szürkésfehér, a vérzés miatt sötétpiros, vagy kékes-feketés területek jelentkezhetnek a hasnyálmirigyen. A hasüregbe jutott emésztőenzimek peripancreaticus zsír necrotizálódását okozzák, amely krétafehér gócok formájában jelentkezik, és a zsírok elszappanosodása miatt alakul ki. A hasüregben a vérzések miatt véres szabad hasüri tartalom lehet, amely a pancreatitis korai fázisában zsírcseppeket is tartalmazhat. A hasnyálmirigy-gyulladás ráterjedhet a környező szervekre, szövetekre, ennek következtében fibrines peritonitis alakulhat ki, amely összenövések formájában jelentkezik a pancreas és az egyes hasüri szervek között. Kutyákra kevésbé jellemző, de emberekben gyakrabban megfigyelhető a gyulladt pancreas felülfertőződése bélbaktériumokkal, amely tályogok keletkezését okozza. Nagyon súlyos esetben, SIRS, DIC, és sokk alakulhat ki, ennek folytán a létfontosságú szervek károsodnak – májkárosodás, emésztőszervi vérzések, bélatónia, myocarditis, akut vese- és légzőszervi károsodások jelentkezhetnek – mindezek MODS-hoz, majd elhulláshoz vezethetnek. [3, 8, 23]

Pancreatitiszes minta kórszövettani vizsgálata során ödéma, vérzés, coagulatio necrosis, neutrophil granulocytás infiltráció figyelhető meg a pancreas állományában; az interlobularis

septumokban fibrines exsudatum lehet jelen; a peripancreaticus szövetekben pedig a zsírszövet necrosis látható. [3, 8, 23]

4.1.6. Pancreatitis terápiája

Az ismert oktanú pancreatitis kezelésekor kiemelten fontos a pancreatitist okozó folyamat megszüntetése, korlátozása. Azonban a legtöbb esetben ismeretlen eredetű a megbetegedés, amelyet szupportív terápiával lehet kezelni. A javasolt terápia folyadékterápiából, megfelelő táplálásból, fájdalom- és hányáscsillapításból áll, ezen kívül bizonyos esetekben egyéb kiegészítő kezelések is szükségesek lehetnek, továbbá a társbetegségek kezelése is kiemelt fontosságú.

A dehidráció és a hypovolaemia rendezése, valamint a perfúzió fenntartása miatt a folyadékterápia kifejezetten fontos a hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő állatoknál. Folyadékterápia hiányában a helyi gyulladásos folyamatok és a mikrocirkulációs zavarok súlyosbodhatnak, megnőhet a gyulladásos mediátorok száma, valamint a mikrotrombus képződésének esélye, így nagyobb valószínűséggel alakul ki MODS, SIRS és DIC. A szükséges folyadékmennyiséget az állat dehidrátsága alapján kell kiszámolni az alábbi képlet szerint: $\text{dehidráció}\% \times 10 \times \text{tkg ml infúzió}$. A hypoperfusio miatti laktacidózist alkalizáló krisztalloiddal például Ringer-laktáttal vagy NaHCO_3 -t tartalmazó Alkaligén infúzióval kell kezelni, amely nem csak a pH-t növeli, hanem megakadályozza az acinusokban a tripszin aktiválódását is. Fontos közben az állatot folyamatos monitorozása, ugyanis ha a krisztalloid infúzió túl nagy sebességgel jut a súlyos pancreatitisben szenvedő betegbe, amelynek az érfalpermeabilitása megnövekedett, tüdőödéma alakulhat ki. A pancreatitis esetén gyakran jelentkező hypokalaemia miatti vázizomgyengeség és gasztrointesztinális atónia kezelése kiemelkedően fontos, mivel ezek az elváltozások egyrészt a tüneteket súlyosbítják, másrészt akadályozzák a megfelelő táplálást. A káliumpótláshoz ismerni kell az állat káliumszintjét; amennyiben ezt nem lehetséges megmérni, hányó és anorexiás állat esetén – ha nem vesebeteg – mindenképp szükséges a hypokalaemia rendezése. Káliumból maximum 0,5 mmol/kg/óra mennyiség adható, ennél az értéknél több káliumot adva megnő a szívritmuszavar előfordulásának esélye. Amennyiben SIRS, szepszis és hypovolémiás sokk jelentkezik, az onkotikus nyomás növelése szükséges, hogy fennmaradjon a normál szöveti keringés. Ezt kolloid infúzióval (pl. dextrán vagy hidroxietil-keményítő (HES)), vagy friss fagyasztott vérplazmával lehet biztosítani. A plazma használatának további előnye, hogy gyulladásellenes fehérjéket, valamint antiproteázokat is tartalmaz, amelyek semlegesíteni tudják az enzimek károsító hatását. Vérplazma alkalmazása azonban véralvadási faktor tartalma miatt DIC-es betegeknek veszélyes

lehet, de heparin-kiegészítés mellett ennek kockázata csökkenthető. Amennyiben a krisztalloid és kolloid folyadékterápia hatástalan, vasopresszor terápia alkalmazása javasolt, majd ha továbbra sem áll helyre a beteg vízháztartása, alacsony dózisu, rövid hatásu glukokortikoidokkal is megpróbálható a hypovolaemia rendezése. [3, 6, 10]

Az akut pancreatitisben szenvedő betegek táplálására korábban három módszert alkalmaztak: enteralis táplálást, parenteralis táplálást, valamint táplálás nélküli kezelést. Humán betegeknél sokkal több vizsgálatot végeztek, mint állatokban annak kapcsán, hogy a három közül melyik a legmegfelelőbb táplálási mód. Az éheztetés célja a CCK stimulálásának és leadásának elkerülése, így az nem serkenti az exokrin pancreas enzimtermelését, és nem súlyosbítja a pancreatitist. Manapság azonban már bizonyított, hogy a két napnál hosszabb táplálékmegevonás számos káros hatással jár: a bélhámsejtek elhalnak, villusatrophia következik be, a bélnyálkahártya vérellátása és védekezőképessége romlik, a bélmotilitás csökken, ezáltal dysbiosis alakul ki: ez lehetővé teszi egyes baktériumok számának növekedését, amelyek átszaporodhatnak a bélfallen, így az általuk termelt endotoxinokkal együtt SIRS-t, vagy endotoxémiát okozhatnak. A parenteralis táplálás – amely során magas ozmolalitású infúziós oldatokat biztosítanak a betegeknak vénás úton – hátrányai is hasonlóak az éheztetéshez, ugyanis ilyenkor sem jut táplálék a bélcsatornába, valamint thrombophlebitis kialakulásának kockázata is magas. Azonban egyes esetekben, amikor az enteralis táplálás nem lehetséges, például ha csillapíthatatlan hányás áll fenn, parenteralisan kell táplálni a beteget addig, amíg az állapota lehetővé nem teszi az enteralis táplálást. Jelenleg a legmegfelelőbb táplálási mód az enteralis táplálás, ha a beteg ezt tolerálja. Kimutatták, hogy korai és megfelelő enteralis táplálás humán betegeknél csökkenti a gyógyulási időt. Az enteralis táplálás módszerei közül korábban a jejunalis táplálást találták a legmegfelelőbbnek, mert a táplálék így elkerüli a gyulladt pancreast, azonban humán kutatásokkal bebizonyították, hogy a jejunalis táplálásnak semmiféle előnye nincs a gastricus táplálással szemben. Valójában a nasogastricus vagy nasooesophagealis tápszondát részesítik előnyben, mivel ennek alkalmazása nem csak egyszerűbb, de a páciensek is jobban tolerálják. [3, 7, 10, 24, 25]

Ugyan kutyákon kevesebb kísérletet végeztek, de a klinikai tapasztalatok, és a humán kutatásokban kapott eredmények alapján kimondható, hogy az enteralis táplálást jól tűrik a kutyák, és semmilyen káros hatása nincs a betegség lefolyására. [7, 26] Az ajánlott táplálási módszer akut pancreatitisben szenvedő kutyák számára a következő: ha a kutya magától eszik, nincs hányingere, akkor biztosítani kell a szájon át történő, alacsony zsírtartalmú, jól emészthető táplálék felvételét napi többszöri alkalomra elosztva. Azonban ha a kutya anorexiás,

nem hajlandó enni (de hányás nem áll fenn), nasooesophagealis vagy oesophagealis tápszondán keresztül kell lassan beadni a tápszert. Jejunalis tápszonda akkor javasolt, ha a nasooesophagealis vagy oesophagealis tápszonda használata kontraindikált. A táplálásnál fokozottan figyelni kell arra, hogy ne léphessen fel aspiratios pneumonia, ennek elkerülése érdekében a kutyákat ülve, vagy a mellkasukon fekvé kell táplálni, a tápot lassan, bolusokban kapják meg (5 ml/perc) és az etetést követő 10 percen maradjanak állva, vagy sétáljanak. [27, 28] Az akut pancreatitis betegeknek megfelelő táplálék összetételét még nem vizsgálták, de általánosságban elfogadott, hogy extra alacsony zsírtartalmú diéta javasolt a betegeknek. [3, 6, 7, 26]

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás egy erős fájdalommal járó betegség, amely fájdalomcsillapítás nélkül hatással van a kutyák életteni folyamataira; ezáltal a fájdalomcsillapítás jelentősége kifejezett, leggyakrabban opioidokkal kezelik. A kisebb-közepes mértékű fájdalom csillapítására buprenorfin vagy az ugyan rövidebb hatású, de antiemetikus tulajdonsággal is rendelkező butorfanolt alkalmaznak parenteralisan. Erős fájdalom enyhítésére az erősebb hatású morfinos vagy fentanilos cseppinfúzió használata javasolt a hosszan tartó hatás érdekében. Kifejezetten erős fájdalom esetében multimodális fájdalomcsillapításra van szükség, kutyákban az alábbi kombinációban: 0,1 mg/kg/h morfin, 2,5 mg/kg/h lidokain, és 0,6 mg/kg/h ketamin. A fentanil transdermalis tapasz formájában is használható, amely három napig csillapítja a fájdalmat, azonban ez első 24 órában, amíg a tapasz nem hat, fontos más opioidot alkalmazni. A betegek otthoni fájdalomcsillapítására a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) használata a mellékhatások miatt kerülendő, helyettük fentanil tapasz vagy tramadol (4 mg/kg per os) használható. [3, 7, 10]

A hányáscsillapítás minden pancreatitisben szenvedő kutyánál fontos, a nem hányó betegeknél is, mert a hányáscsillapító szerek pozitívan befolyásolják a közérzetet és a táplálékfelvételi kedvet. Legelterjedtebb a centrális és perifériás antiemetikus hatású neurokinin-1 antagonist, a maropitant. Előnye, hogy a hányáscsillapítás mellett a viscerális analgetikus hatással is rendelkezik, ondansetronnal együtt alkalmazva pedig fokozottabb hatás érhető el. Másik viszonylag gyakrabban alkalmazott gyógyszer a metoklopramid, – általában cseppinfúzióban adva – amelynek bár hányáscsillapítása nem olyan jelentős, de prokinetikus hatása kedvezően hat a pancreatitis betegeknek. Ugyanakkor a bélműködés serkentése révén erősítheti a fájdalmat, valamint fokozza a pancreas enzimtermelését, emellett súlyos pancreatitis esetén alkalmazása ellenjavalt a splanchnicus vérkeringést mérséklő hatása miatt. A fenotiazinok a mellékhatásuk miatt kerülendőek, ugyanis hypotensiot okoznak. [3, 7, 10]

4.1.7. Prognózis

Az enyhe pancreatitises esetek prognózisa kedvező, főként ha nem tér vissza periodikusan a megbetegedés. Ezzel szemben a súlyos betegség prognózisa sokkal rosszabb, a mortalitás 27-58% között mozog, és nagyban függ a szövődményekről, illetve a kutyák társbetegségeitől, ezért kiemelten fontos ezek felismerése és megfelelő kezelése. [3, 6, 7]

4.2 Humán pancreatitis és terápiája

A humán pancreatitis kialakulása, diagnosztikája és kezelése sok szempontból nagyon hasonlít a kutyákéra, azonban vannak olyan területek, ahol a két faj között eltérések mutatkoznak. Az akut pancreatitis emberekben az 50-70 éves korosztályra a legjellemzőbb, két leggyakoribb oka a túlzott mennyiségű alkoholfogyasztás és a cholelithiasis. Általában a nők érintettebbek a betegségben, ugyanakkor náluk a cholelithiasis a vezető kórok, ellentétben a férfiakkal, akiknél a krónikus alkoholizmus. Ezeken kívül a betegséget kiválthatják többek között gyógyszerek, hypertriglyceridaemia, hypercalcaemia, fertőző ágensek, de iatrogén úton is kialakulhat, különösen ha a betegen endoszkópos retrográd cholangiopancreatográfiát végeztek a fennálló cholangitise miatt. Utóbbi esetben az időben megkezdett terápia csökkenti a szövődmények előfordulását és súlyosságát. [29–31]

A humán akut pancreatitis diagnózisának egyértelmű megállapításához az alábbi három tényezőtől kettő vagy több szükséges: epigastricus fájdalom, a felső határérték háromszorosánál magasabb vérszérum amiláz- és/vagy lipázszint, és képalkotó eljárásokkal (UH, CT, MR) a pancreatitise utaló elváltozás felfedezése. [30, 31]

A betegség kezelésénél ugyanúgy, mint a kutyák esetében a folyadék- és elektrolitháztartás rendezése és a fájdalomcsillapítás kiemelt fontosságú. A súlyos pancreatitises betegek intenzív ellátásra szorulnak, ezeknél a betegeknél a gyomorfekély megelőzése céljából hisztamin-2 receptor antagonisták használata ajánlott. Antibiotikumos kezelés preventív célból nem javallt, azonban ha a hasnyálmirigy-necrosis baktériumokkal fertőződik, fontos a megfelelő, a pancreas szöveteibe is behatoló antibiotikum használata. A táplálását illetően a legjobb, ha a beteg képes magától enni, ennek hiányában enteralis táplálás ajánlott nasojejunalis vagy nasogastricus úton. Amennyiben ezek a táplálási módok kontraindikáltak, a parenteralis táplálás is megfelelő lehet. [30–32]

4.3 Zsír hatása a pancreas működésére humán, kutya és egyéb fajokban

Az akut pancreatitis oktanában a zsír nagy jelentőséggel bír. A betegség hajlamosító tényezőjeként szerepel az elhízás, a túl zsíros étrend, valamint kutyáknál a „kukázás” jelensége, amely során az állatok zsírokból gazdag ételmaradékokat vesznek fel. [3, 6, 7]

Az elhízás napjaink gyakori betegsége mind emberekben mind kutyákban. A zsírszövetnek fontos feladata a zsírsavak tárolása, amelyből szükség esetén a szervezet az energiaellátását tudja biztosítani. A zsírszövet azonban különböző adipokineket is termel: hormonokat, citokineket stb., amelyek hatással vannak a szervezetre, akár proinflammatorikus tulajdonságúak is lehetnek. Amennyiben a szervezetben túl sok zsírszövet van jelen, az adipokinekből is több termelődik, így nagyobb eséllyel alakulnak ki bizonyos betegségek. [33]

Elhízás során a zsigerekben lerakódnak a zsírok, amelynek ugyancsak negatív hatása van a szervekre. Többek között megnő a kockázata a szív- és érrendszeri betegségek, inzulinrezisztencia, zsírmájbetegség, steatohepatitis, daganatképződés kialakulásának. A zsír a hasnyálmirigyben is le tud rakódni, amely összefüggésben lehet az akut pancreatitis kialakulásával is. In vitro vizsgálatokban felfedezték, hogy az intrapancreaticus zsír eredetű telítetlen zsírsavak gyulladást és acinussejt-necrosist okoznak a hasnyálmirigyben. [34]

Mivel a kutyákban, főleg egyes kutyafajtákban gyakrabban alakul ki akut pancreatitis, mint emberekben, és e két faj esetén a betegség lefolyása és kezelés szinte megegyezik, a kutyák megfelelő modellállatok a humán pancreatitis vizsgálatára, így a kutyákon végzett vizsgálatok eredményeit fel lehet használni a humán medicinában. [5, 35] A humángyógyászati pancreatitisszel kapcsolatos vizsgálatokban gyakran alkalmaznak rágsálókat modellállatként, azonban a mi kutatásunkban ez kontraindikált volt, ugyanis a rágsálók táplálkozás-élettani jellemzőit figyelembe véve a jelen kísérletben használt tápok adása egészséges patkány esetében sem ajánlott. [36]

Az akut pancreatitis kezelésében amennyiben lehetőség van enterális táplálás alkalmazására, fontos a koncentrált tápoldatok használata. Emberek esetében a használt tápoknak általában átlagos zsírtartalmuk van (pl. Nutrison Energy: 5,8 g zsír/100 ml). A zsír egy kedvező energiaforrás, amely alkalmas lehet az energia koncentrált bejuttatásához, azonban az általánosan elfogadott feltételezés szerint akut pancreatitis során káros hatása van a magas zsírtartalmú tápláléknak. Ugyanakkor ezt a feltételezést még sem emberben, sem kutyában nem vizsgálták. Célunk kideríteni, hogy mi az a zsírtartalom, amely még nem hat kedvezőtlenül a betegség kimenetelére, de kedvező a táplálás szempontjából.

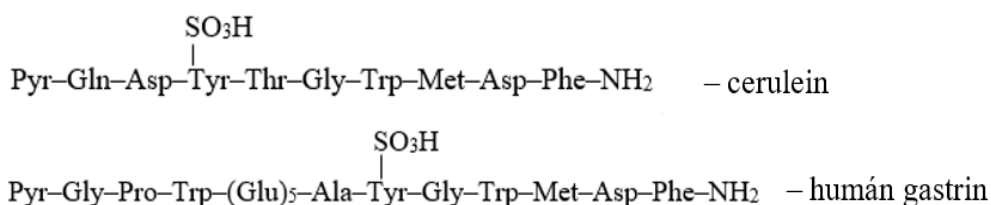
Vizsgálatunk során feltett hipotézisünkben feltételezzük, hogy a magasabb zsírtartalom nem hat károsan a pancreas működésére. Amennyiben ezt sikerül bebizonyítanunk, úgy egy koncentráltabb, magasabb zsírtartalmú táppal lehetne bejuttatni a napi kalóriaigényt mind emberekben, mind kutyákban, amely jelentős hatással lehet a gyógykezelési stratégiákra és a prognózisra. Ennek a feltételezésnek az alapja többek között egy olyan kutatás, amelyben különböző zsírösszetételű táplálékkal etettek egészséges kutyákat, majd ezeknek a tápoknak a

pancreasra való hatását figyelték. A kutatásban megállapították, hogy a különböző zsírosszetételű tápokkal etetett kutyákban a kiválasztott enzimek és a közepes zsírláncú trigliceridek hasonló hatással voltak a pancreas stimulációjára, az alkalmazott tápok között nem találtak szignifikáns különbséget ezen a téren. [37]

A kísérlet Prof. Dr. Hegyi Péter, a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Medicina Intézet igazgatójának ötletéből született meg, az ő célja volt vizsgálni a különböző zsírtartalmú tápokat pancreatitisben szenvedő betegeken, amelyhez az Állatorvostudományi Egyetem segítségét kérve végső soron mi végeztük el a kutatást kutya modelleken.

4.4 Ceruleinnel előidézett pancreatitis

A ceruleint 1967-ben izolálták először egy ausztrál békafaj, a *Ranoidea caerulea* (*Hyla caerulea*) bőréből. A ceruleinnek simaizom-stimuláló, gyomor- és pancreas szekréciót serkentő, és vérnyomáscsökkentő hatását figyelték meg, valamint megállapították az aminosav szekvenciáját is (1. ábra). [38]



1. ábra: A cerulein illetve a humán gastrin II aminosavszekvenciája (Pyr = pyroglutamil)

Mint ahogy az 1. ábrán látható, a cerulein C-terminális felőli végének szerkezete nagyon hasonlít a gastrinra és a CCK-ra, emiatt az emlősök CCK1 és CCK2 receptorain agonista hatású, mindemellett a CCK-nál 3-6-szor aktívabb. [39, 40]

Kísérleti állatokban a magas dózisú cerulein akut pancreatitis kiváltására alkalmazható, általában intravénás, de subcutan, és intraperitonealis beadással, vagy folyamatos cseppinfúzióval is használható. A cerulein alkalmazása következtében a hasnyálmirigy proteolitikus enzimszekréciója megemelkedik, és autolysishez vezet. A beadást követően interstitialis ödéma alakul ki a pancreasban, a keringésben megjelennek a hasnyálmirigy enzimek, valamint a zsír- és acinussejt-necrosis alakul ki. Ezzel a módszerrel rácsálókban és kutyákban sikeresen váltottak már ki enyhe, akut pancreatitist. [39, 41, 42]

A cerulein hatására az acinussejtekben bekövetkezett változás nagyon hasonló a humán akut pancreatitis során fellépő elváltozásokhoz. A humán gyógyászatban a ceruleint például cholecystographias vizsgálatokon alkalmazzák az epehólyag összehúzódásának stimulálására. Intravénás alkalmazásakor az epehólyag nyakának görcse, erős, bizsergő fájdalom, izzadás és

hypotensio figyelhető meg, míg intramuscularis alkalmazás esetén hányinger, hányás, hasmenés, hasi görcsök és fájdalom a leggyakoribb mellékhatás. [41, 43]

A ceruleinrel kiváltott pancreatitis előnyei közé sorolható, hogy egyszerű, költséghatékony, és kevésbé invazív beavatkozás, mint más módszerek, csak enyhe akut pancreatitist okoz, amely spontán meg tud gyógyulni, és használata következtében rendkívül alacsony a mortalitás. [41, 42]

5. Anyagok és módszerek

5.1. A vizsgálatban résztvevő kutyák

A randomizált kísérletben 10 darab, 1,5-2 éves, egészséges beagle szukát használtunk. A kutyák mikrochippel, fültetoválassal és a nyakukban 1-10-ig számozott bilétákkal voltak megjelölve. A kutyákat egy kísérleti telephelyen zárt körülmények között, a 9 napos akklimatizációs időszakban párosával, majd a kísérlet során egyedileg tartottuk, 4,2-4,8 m²-es kennelekben. A kutyák elhelyezése lehetővé tette, hogy visualis, auditoricus és olfactoricus kapcsolatot tarthassanak egymással. A kennelekben a hőmérsékelt 15-20°C, a légcsere 8-10-szeres, a mesterséges megvilágítás napi 12 óra volt. Az állatok gondozását képzett szakemberek végezték. A kísérletet megelőzően Ecopet Natural Adult Medium tápot kaptak a kutyák, majd a vizsgálat során a lentebb említett folyékony tápszerrel etettük őket nasooesophagealis tápszondán keresztül. Ivóvíz folyamatosan elérhető volt számukra.

5.2. A vizsgálat során felhasznált tápok, gyógyszerek

5.2.1. Tápok: összetételük, beadás módja

A kísérletben kétféle tápot alkalmaztunk a kutyák etetésére: Alacsony- és magas zsírtartalmú tápokot állítottunk elő, amelyeknek az összetételét, energiatartalmát az 1. táblázat tartalmazza. Az alacsony zsírtartalmú tápban a glükózoldat az energiatartalom kiegyenlítéséhez volt szükséges. Vizsgálatunk során napi 4-szer, 3 óránként etettük a kutyákat a testsúlyuk alapján kiszámolt napi kalóriaigényük (Resting Energy Requirements (RER) = $70 \cdot \text{testtömeg}[\text{kg}]^{0,75}$) szerint nasooesophagealis tápszondán keresztül.

	Alacsony zsírtartalmú táp	Magas zsírtartalmú táp
Kalóriatartalom:	1,5 kcal/ml	1,5 kcal/ml
Zsírtartalom:	0,02 g/ml	0,15 g/ml
Összetétel:	10 ml SMOFLipid 200 mg/ml emulziós infúzió ¹	75 ml SMOFLipid 200 mg/ml emulziós infúzió
	84,4 ml 40%-os Glükózoldatos infúzió	19,4 ml SALSOL oldatos infúzió
	5,6 ml Duphalyte oldatos injekció A.U.V. ²	5,6 ml Duphalyte oldatos injekció A.U.V.

1. táblázat: Az alkalmazott tápok összehasonlítása

¹ Hatóanyagok: 1000 ml emulziós infúzióban: Finomított szójaolaj 60,0 mg, Telített, közepes láncosszúságú trigliceridek 60,0 g, Finomított olívaolaj 50,0 g, Omega-3-zsírsavakban gazdag halolaj 30,0 g;

Egyéb összetevők: glicerin, tojás-lecitin, all-rac- α -tokoferol (E vitamin), injekcióhoz való víz, nátrium-hidroxid (a pH beállításához), nátrium-oleát

² Összetevők: Tiamin-hidroklorid (B1 vitamin) 0,2 mg, Riboflavin-nátrium-foszfát (B2 vitamin) 0,084 mg, Piridoxin-hidroklorid (B6 vitamin) 0,2 mg, Cianokobalamin (B12 vitamin) 0,1 μ g, Nikotinamid 2,25 mg, Dexpantenol 0,1 mg, Kalcium-klorid-hexahidrát 0,23 mg, Magnézium-szulfát-heptahidrát 0,29 mg, Kálium-klorid 0,2 mg, Glükóz, vízmentes 45,46 mg, L-arginin-hidroklorid 0,025 mg, L-cisztein-hidroklorid-monohidrát 0,01 mg, Nátrium-L-glutamát 0,04 mg, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát 0,01 mg, L-izoleucin 0,01 mg, L-leucin 0,04 mg, L-lizin-hidroklorid 0,03 mg, L-metionin 0,01 mg, DL-fenilalanin 0,03 mg, L-treonin 0,02 mg, DL-triptofán 0,01 mg, DL-valin 0,05 mg;

Segédanyagok: Metil-parahidroxibenzoát 1,80 mg, Propil-parahidroxibenzoát 0,20 mg, Fenol 85 %-os 0,12 mg

5.2.2. Alkalmazott gyógyszerek

Az akut pancreatitis indukálásához intravénás ceruleint használtunk (Caerulein ammónium só, Bachem AG, Bubendorf, Svájc) 10 µg/kg-os dózisban [45] A fájdalom csillapítására az első nap fentanil tapaszokat (Durogesic 25 µg patch) helyeztünk fel a kutyák bőrére, amelyeket 72 óránként cseréltünk. Hányáscsillapítóként maropitantot alkalmaztunk. (Cerenia 10 mg/ml oldatos injekció A.U.V., 1 mg/kg) Antibiotikus kezelést amoxicillin-klavulánsavval végeztünk (Synulox RTU injekció A.U.V., 25 mg/kg). Nyugtató céljából a tápszonda behelyezése előtt butorfanol-tartarátot adtunk a kutyáknak (Alvegesic 1,0% injekció A.U.V., 0,2 mg/kg). A nasooesophagealis tápszonda behelyezésekor lidokain tartalmú gélt (Cathejell) használtunk helyileg localanaestheticumként. A tápszondák behelyezésének ideje alatt propofolt kaptak a kutyák (Propofol 1% emulzió, 1 mg/kg). Ringer-laktát infúziót használtunk a kutyák folyadékháztartásának fenntartására, esetleges dehidráció kezelésére, az alábbi képlettel számolva: $\text{dehidráció}\% \cdot 10 \cdot \text{ttkg}$ ml infúzió (amelyből levontuk a megettetett tápfolyadék mennyiségét). A kísérlet végén történő euthanasiára ketamin - xylazin - midazolam kombinációs injekciót alkalmaztunk (CP-Ketamin inj. 100 mg/ml A.U.V., Xylazin inj A.U.V., Midazolam inj. 5 mg/ml A.U.V.).

5.3. A kísérlet leírása

A kutyákat random két, 5 fős csoportra választottuk. Mindkét csoport kutyáinak tartása és kezelése teljesen azonos volt, kivéve a kapott táplálék fajtáját: az egyik csoport alacsony (0,02 g/ml), a másik pedig magas (0,15 g/ml) zsírtartalmú tápot kapott. Egy 9 napos akklimatizációs időszak után kezdtük meg a kísérletet. A kísérlet alatt végzett főbb vizsgálatokat, kezeléseket a 2. ábra tartalmazza.

Első nap először a kutyák alapértékeit vettük fel, és fizikális vizsgálatot végeztünk minden kutyán: feljegyeztük a testtömegüket, testhőmérsékletüket, érverésszámukat, légzésszámukat, KTI-jüket, esetleges hányás- és hasmenés jelenlétét, a dehidráció %-át, valamint egy 0-3-ig terjedő skálán pontoztuk az aktivitásukat, étvágyukat, hányinger/hányás jelenlétét, hasi fájdalom mértékét és a testtömegváltozásukat az alábbiak szerint: 0: fiziológiás, 1: enyhe mértékű elváltozás, 2: közepes mértékű elváltozás, 3: súlyos mértékű elváltozás. A fizikális vizsgálat után a vena cephalica antebrachii-ba borotválás és fertőtlenítés után 22G-s kanült raktunk be, majd vért vettünk tőlük (0.h) 3 vérvételi csőbe (1 db EDTA-s 1 db szérumos és 1 db NaF-os cső); a kanülöket 3 naponta cseréltük. Vérvétel után beadtuk intravénásan az első adag ceruleint (10 µg/kg), a pancreatitis indukálása céljából. A kutyák oldalára a szőr leborotválása után fentanil tapaszt ragasztottunk, amely hosszú távon csillapította a

fájdalmukat. A kutyákon ezután teljes hasi ultrahangvizsgálatot végeztünk (0. h) ultrahangos specialista állatorvos segítségével, ahol az egyéb hasi szervek mellett kiemelten vizsgáltuk a pancreas állapotát. Ezt követően a kutyák Alvegesic injekciót (butorfanol, 0,2 mg/kg) kaptak, valamint megkapták a nasooesophagealis tápszondájukat, amely a táplálék pontos, és megfelelő adagolásához volt szükséges. A tápszonda bevezetése előtt az orrnyílásnál helyileg lidokainos érzéstelenítést alkalmaztunk, és a tápszondát a nyelőcső alsó harmadáig – nagyjából a 9. bordaközéig – vezettük le, majd néhány ml steril Salsol oldattal (0,9 % NaCl infúzió) ellenőriztük, hogy megfelelő helyen van-e. Propofolos bódítás mellett a szondát a fejtető, valamint az ajkak és orrhát közötti terület bőréhez csomós varratokkal rögzítettük. A tápszonda épségének megőrzése érdekében gallért adtunk a kutyákra. Ezt követően a kutyák még 5 alkalommal kaptak ceruleint, minden órában egyszer. A 6. órában ismét vért vettünk tőlük (6.h), majd hasúri UH-vizsgálatot hajtottunk végre. A 12. órában szintén vért vettünk minden állattól (12.h).

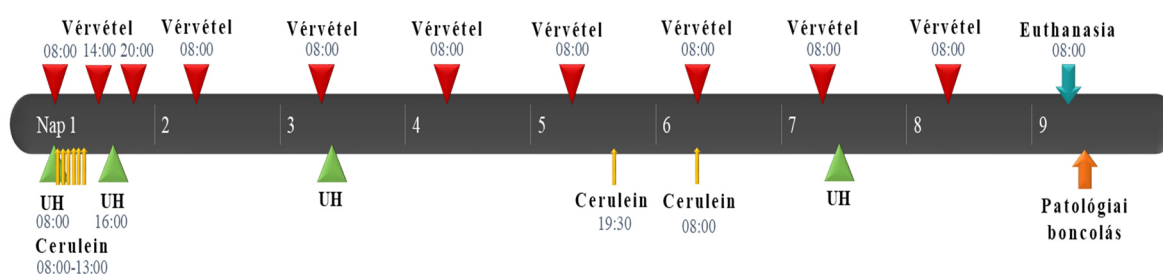
Második nap elvégeztük az első nappal azonos módon az alapértékek felvételét és a fizikális vizsgálatot, beadtuk a pancreatitis kezeléséhez szükséges gyógyszereket: hányáscsillapításra maropitantot (0,1 ml/ttkg), antibiotikus kezeléshez amoxicillin-klavulánsavat (25 mg/ttkg) használtunk. Megettük őket szondán keresztül az alacsony, vagy magas zsírtartalmú táppal, majd amennyiben szükséges volt, napi 2 alkalommal infúziót kötöttünk be az állatoknak a dehidráció rendezésére. A nap folyamán összesen 4-szer, 3 óránként etettük meg őket a tápszondájukon keresztül.

Ezeket a teendőket végeztük el minden nap a kísérlet folyamán. A 3. és 7. napon UH-os vizsgálatot egészítettük ki a vizsgálatainkat. A kutyák az 5. és 6. napon ismételt 1-1 cerulein injekciót kaptak, ugyanis a vérvételi eredmények alapján a kiváltott pancreatitis az azonnali gyógykezelés hatására nagymértékben javult, a paraméterek az állatok többségében határértéken belülre csökkentek.

A vérmintákat (összesen 10 darab állatonként: az első napon 3 db, majd napi 1 db) laboratóriumi vizsgálatra küldtük, ahol a vérképet, biokémiai paramétereket, – kiemelve a pancreatitis során jellemző enzimeket, a lipázt és amilázt – elektrolitokat, cPL-t, és akut fázis fehérjét (CRP-t, SAA-t, és HP-t) vizsgáltuk.

A 9. napon a fizikális vizsgálat után euthanasiára került sor, amelyet ketamin - xylazin - midazolam kombinációs injekció (CP-Ketamin inj. 100mg/ml A.U.V., Xylazin inj. A.U.V., Midazolam inj. 5mg/ml) segítségével hajtottunk végre. Az euthanasia célja az volt, hogy részletes kórbonctani és kórszövettani vizsgálatokat lehessen végezni a kutyákon, amelyek eredményei fontosak a kísérlet megfelelő értékeléséhez.

A boncolás során, amelyet az Aurigon Kft. szakemberei végeztek, feljegyzések készültek a megfigyelt makroszkopikus elváltozásokról, valamint mintákat vettünk a szervekből (hasnyálmirigy jobb és bal lebenye valamint teste, tüdő, szív, máj, vese, és az egyéb elváltozást mutató szervek) amelyeket 8%-os formalin oldatban fixálva juttattunk el az Állatorvostudományi Egyetem Patológia Tanszékére (1078 Budapest, István u. 2.), ahol metszeteket készítettek, majd hematoxin-eozin festékekkel megfestve vizsgálták a szervek mikroszkopikus elváltozásait.



2. ábra: Idővonal a kutyákkal végzett kezelések időbeni sorrendjének ábrázolására

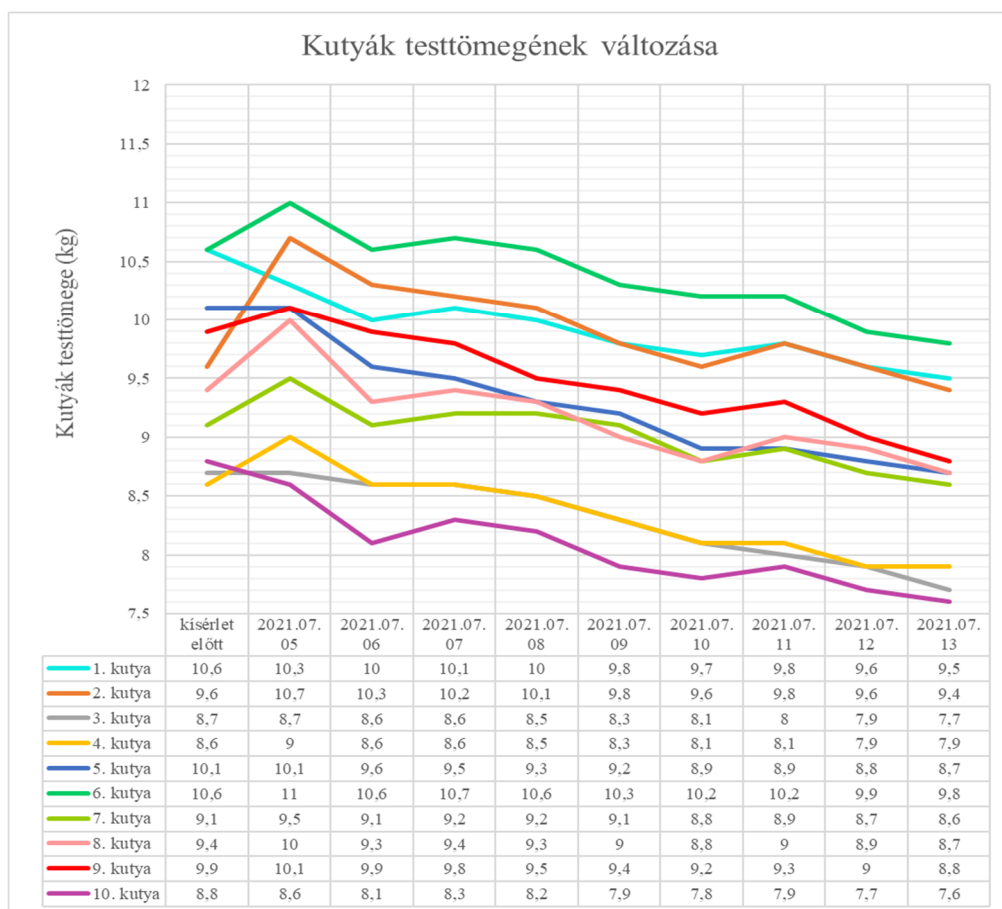
5.4. Statisztikai elemzés

A két csoport közötti biológiai változók összehasonlítását az R program segítségével végeztük el, a kis elemszám miatt Mann-Whitney-féle U próbával. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

6. Eredmények és értékelésük

6.1. A kutyák adatai és a fizikális vizsgálat eredményei

A kutyák testtömegét fontos volt nyomon követni több szempontból is. Az alkalmazott gyógyszerek dózisának megállapításához, a folyadékvesztés kiszámolásához, a folyadékterápia megfelelő alkalmazásához, valamint a kiváltott pancreatitis miatti testsúlycsökkenés nyomon követéséhez minden nap feljegyeztük az állatok testtömegét (3. ábra). Vizsgálatunk első napi súlyához képest minden kutya veszített a testtömegéből, a súlyvesztés mértéke 0,8-1,4 kg (7,8-13,9%) volt. Az egyes kutyák első napi súlyukhoz viszonyított testtömegvesztésének százalékát a 2. táblázat tartalmazza.



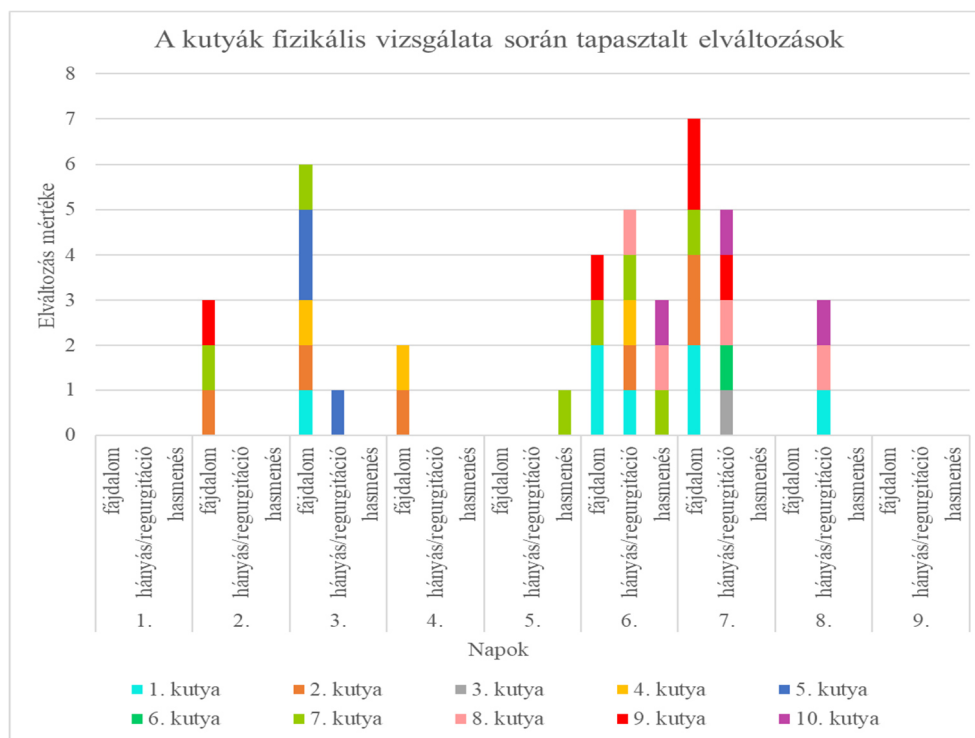
3. ábra: A kutyák testtömege és annak változása a kísérlet során

kutya sorszáma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
testtömegvesztés (%)	7,8	12,1	11,5	12,2	13,9	10,9	9,5	13,0	12,9	11,6

2. táblázat: A kutyák testtömegvesztése százalékokban

A kutyák minden reggel fizikális vizsgálatban részesültek, amely során célunk a pancreatitisre utaló elváltozások felkeresése. A klinikai alapértékek felvételén kívül kiemelt figyelemmel vizsgáltuk az epigastrium fájdalmasságát, esetleges hányás vagy regurgitatio,

illetve hasmenés jelenlétét. A hasi fájdalom, hányás és hasmenés értékelésére egy 0-3.ig terjedő skálát használtunk, amelyen 0 pontot a fiziológiás állapot, 1 pont az enyhe, 2 pont a közepes és 3 pont a súlyos elváltozás vagy tünet. (4. ábra)



4. ábra: A fizikális vizsgálat során észlelt elváltozások halmazott oszlopdiaagramon szemléltetve

6.2. Laboratóriumi vizsgálatok eredményei

A kutyákból származó vérmintákat (első nap 3 minta (0.h, 6.h, 12.h) majd minden nap további 1 minta) laboratóriumba küldtük hematológiai, biokémiai vizsgálatok elvégzésére: A minták elemzéséhez használt módszerek a következők: hematológiai és mikroszkópos elemzés: Siemens Advia 2120 (Németország); biokémiai vizsgálatok: Beckman Coulter, AU480 gyári reagensekkel (Brae, USA); CRP-szint vizsgálata: Randox, CRP kutya kalibrációval (Crumlin, Írország); SAA-szint elemzése: VetSAA (Eiken, Tokió, Japán); cPL-szint mérése: IDEXX (Kornwestheim, Németország); HP szint vizsgálata: Tridelta haptoglobulin (Maynooth, Írország).

A kutyák végeredményeit a 3. táblázat tartalmazza. A nem pancreas-specifikus paramétereknél a két csoport, az alacsony (A) és a magas (M) zsírtartalmú táppal etetett kutyák értékeinek átlagát tünteti fel a táblázat. A pancreas-specifikus értékek (amiláz (4. táblázat), lipáz (5. táblázat) és cPL (6. táblázat)) esetében az összes kutya összes napi adata van feltüntetve. Ezen paraméterek esetében a két csoport átlagának változását az 5. ábra grafikusán jeleníti meg.

	Mintavétel időpontja	Vörösvérsejtszám	Haemogloblin	Haematocrit	Thrombocytaszám	Fehérvérsejtszám	Abszolút monocita-szám
Referencia-értékek		5.50 - 8.50 T/l	120 - 180 g/l	38.0 - 57.0%	150 - 450 G/l	6.0 - 15.0 G/l	0 - 0.8 G/l
A	0h	7,39	164,20	53,38	284,00	10,38	0,56
M	0h	7,36	163,80	52,96	268,20	9,56	0,40
A	6h	6,43	145,00	46,00	373,25	14,68	0,54
M	6h	6,84	151,50	48,45	314,25	13,43	0,58
A	12h	6,52	141,00	47,84	360,40	13,62	0,50
M	12h	7,12	158,00	52,08	289,40	13,86	0,74
A	2. nap	6,40	143,00	44,98	342,00	12,02	0,50
M	2. nap	6,68	147,40	47,02	293,20	12,68	0,52
A	3. nap	6,59	146,00	45,98	331,60	12,44	0,46
M	3. nap	6,90	152,40	47,84	309,40	13,68	0,92
A	4. nap	6,67	149,00	46,82	291,40	13,22	1,02
M	4. nap	6,72	149,60	46,74	275,80	14,32	0,74
A	5. nap	6,52	146,40	46,38	268,40	13,82	0,60
M	5. nap	6,82	152,40	47,70	231,80	15,78	0,72
A	6. nap	6,68	150,40	46,46	320,80	14,18	0,96
M	6. nap	7,00	156,20	47,94	289,20	15,52	0,47
A	7. nap	7,20	162,00	49,27	327,33	14,57	0,31
M	7. nap	7,33	161,20	49,70	318,80	16,94	0,66
A	8. nap	6,92	156,80	47,14	384,60	13,16	0,56
M	8. nap	7,11	159,60	48,62	347,60	20,72	0,90

	Mintavétel időpontja	Abszolút szegmentált neutrofil granulocitaszám	Abszolút fiatal neutrofil granulocitaszám	Abszolút eosinophil granulocitaszám	Abszolút basophil granulocitaszám	Albumin	Globulin
Referencia-értékek		2.5 - 12.5 G/l	0 - 0.4 G/l	0 - 0.8 G/l	0 - 0.2 G/l	25.0 - 41.0 g/l	20.0 - 45.0 g/l
A	0h	6,01	0,46	0,31	0,00	34,78	28,02
M	0h	4,27	0,59	0,32	0,00	35,20	27,60
A	6h	8,84	1,15	0,00	0,00	35,50	27,30
M	6h	8,46	0,36	0,02	0,00	35,74	27,06
A	12h	9,57	0,75	0,09	0,00	35,70	27,90
M	12h	10,76	0,08	0,15	0,00	36,72	29,48
A	2. nap	6,32	2,28	0,11	0,00	34,14	27,06
M	2. nap	7,82	1,07	0,49	0,00	35,04	28,76
A	3. nap	6,70	1,99	0,50	0,00	34,28	26,32
M	3. nap	8,04	0,20	0,53	0,00	35,32	27,68
A	4. nap	7,55	0,85	0,34	0,00	33,06	25,54
M	4. nap	8,43	0,55	0,40	0,00	34,10	27,10
A	5. nap	9,64	0,51	0,30	0,00	32,98	26,62
M	5. nap	10,39	0,15	0,37	0,00	33,02	28,18
A	6. nap	9,19	0,36	0,23	0,00	31,18	27,62
M	6. nap	11,29	0,10	0,28	0,00	32,08	29,92
A	7. nap	10,26	0,00	0,34	0,00	33,28	29,52
M	7. nap	12,51	0,14	0,27	0,00	33,66	31,74
A	8. nap	7,98	0,21	0,57	0,00	31,60	28,00
M	8. nap	13,97	1,29	0,33	0,00	29,90	29,30

	Mintavétel időpontja	ALT	AST	ALP	GGT	Összbilirubin	Vércukorszint (éhgymor)	Karbamid	Kreatinin
Referencia-értékek		5 - 60 U/l	10 - 50 U/l	<280 U/l	<9 U/l	0.1 - 5.1 µmol/l	2.8 - 4.9 mmol/l	2.5 - 6.7 mmol/l	20 - 150 µmol/l
A	0h	33,80	47,00	227,60	1,25	7,80	6,00	3,64	46,80
M	0h	35,80	48,40	232,60	2,40	2,96	5,56	3,46	54,40
A	6h	82,40	61,20	283,20	3,40	3,40	5,96	3,76	42,60
M	6h	112,60	90,20	294,20	3,40	3,26	6,10	4,04	44,40
A	12h	81,40	65,80	357,20	4,00	3,70	5,68	3,08	46,00
M	12h	115,60	70,80	407,40	4,00	3,90	5,76	3,18	48,40
A	2. nap	72,20	45,20	347,60	3,60	3,16	5,50	3,02	50,00
M	2. nap	98,60	38,40	429,80	3,40	3,42	5,10	2,80	52,20
A	3. nap	63,40	31,40	338,60	3,60	2,80	5,64	2,10	53,40
M	3. nap	83,20	30,20	401,00	3,20	2,80	5,40	2,60	59,60
A	4. nap	53,80	30,20	324,40	3,60	2,68	5,34	2,22	49,60
M	4. nap	68,60	30,00	364,60	3,60	2,94	5,48	2,34	51,80
A	5. nap	46,80	26,20	355,60	3,60	3,00	5,48	2,40	51,40
M	5. nap	56,00	31,00	379,00	3,60	3,30	5,06	2,50	52,60
A	6. nap	59,40	72,80	377,80	3,40	2,98	4,98	2,58	48,40
M	6. nap	51,80	31,60	368,80	3,20	3,16	4,18	2,78	48,40
A	7. nap	52,40	28,60	408,60	4,20	2,80	5,34	2,18	46,80
M	7. nap	48,40	44,80	371,00	3,20	3,16	4,78	2,62	45,80
A	8. nap	46,20	30,40	378,00	3,80	2,60	4,94	2,50	53,80
M	8. nap	39,20	31,20	313,80	3,40	2,94	4,98	2,22	46,80

3. táblázat: A kutyák haematológiai és biokémiai végeredményeinek átlaga csoportonként (A és M)

Csoport	Páciens	0h	6h	12h	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	8. nap
A	1	711	24547	13581	3482	2022	1283	1016	1343	687	845
A	2	700	9217	5265	1886	689	567	618	1933	748	573
A	3	1016	2046	1192	736	820	830	703	972	729	767
A	4	676	3018	1597	748	597	846	658	796	537	826
A	5	833	1824	1102	740	939	788	823	1186	778	937
M	6	631	8357	5390	2065	984	791	696	1185	642	795
M	7	954	23546	23341	9365	4988	2699	1496	1924	1054	1023
M	8	770	5187	2990	1120	989	723	608	910	780	674
M	9	730	6338	3286	1259	711	681	817	1268	750	783
M	10	865	14614	7679	2431	1131	952	888	1235	756	768

4. táblázat: A kutyák amiláz értékei az egyes napokon (NE/l). A referenciatartományon (100-1200NE/l) kívül eső értékek pirossal jelölve láthatóak.

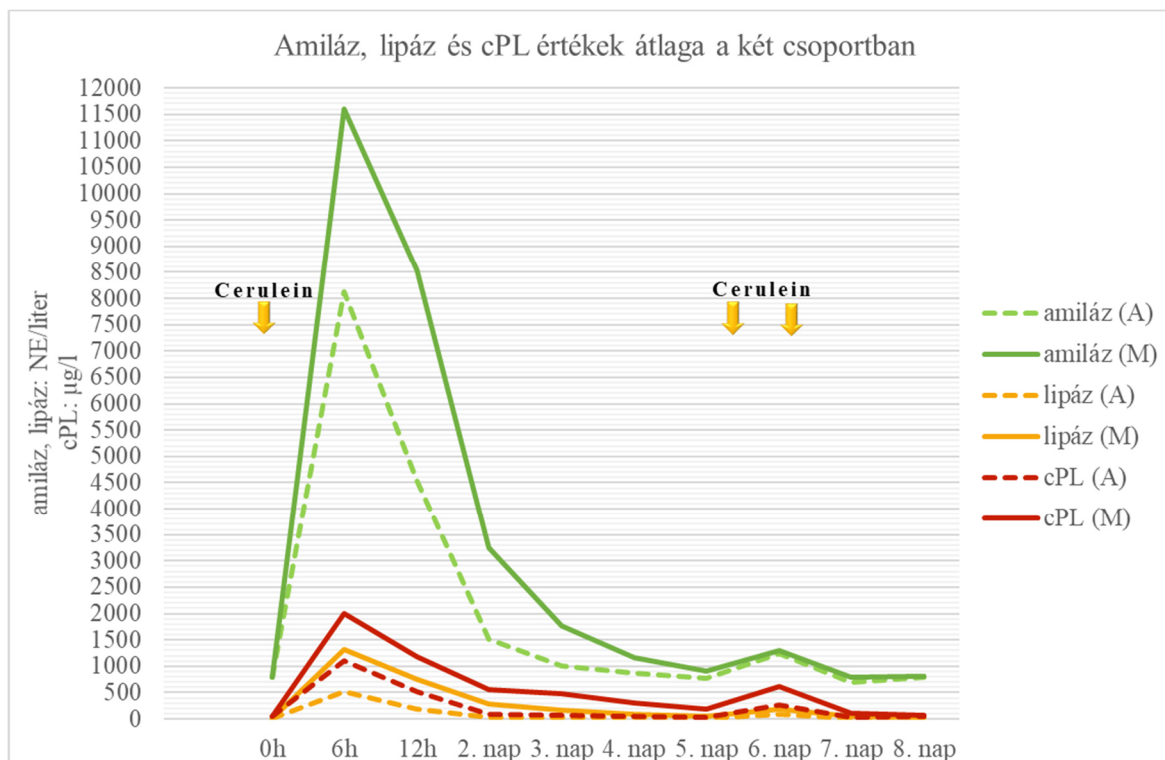
Csoport	Páciens	0h	6h	12h	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	8. nap
A	1	14	1173	339	61	42	16	13	86	10	10
A	2	20	786	311	47	13	10	11	181	15	11
A	3	17	107	37	16	13	16	12	32	13	11
A	4	21	362	120	27	26	47	16	48	16	47
A	5	31	211	96	41	40	21	21	76	24	34
M	6	19	576	301	89	41	35	26	133	27	21
M	7	29	3282	2586	1108	710	375	181	493	123	58
M	8	17	938	323	100	70	22	16	116	14	13
M	9	22	768	271	63	33	26	25	172	28	24
M	10	15	1033	237	31	19	12	11	28	10	10

5. táblázat: A kutyák lipáz értékei az egyes napokon (NE/l) A referenciatartományon (8-81 NE/l) kívül eső értékek pirossal jelölve láthatóak.

Csoport	Páciens	0h	6h	12h	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap	6. nap	7. nap	8. nap
A	1	49,0	>2000	1086,0	162,0	110,0	53,0	38,0	310,0	38,0	30,0
A	2	33,0	>2000	1007,0	84,0	38,0	<30	<30	601,0	<30	<30
A	3	36,0	273,0	74,0	<30	39,0	<30	<30	70,0	39,0	<30
A	4	50,0	561,0	172,0	33,0	35,0	61,0	<30	78,0	<30	64,0
A	5	68,0	666,0	264,0	99,0	90,0	58,0	64,0	259,0	57,0	73,0
M	6	40,0	>2000	1000,0	234,0	97,0	80,0	68,0	456,0	58,0	42,0
M	7	73,0	>2000	>2000	>2000	>2000	1295,0	673,0	1613,0	372,0	176,0
M	8	<30	>2000	1145,0	297,0	164,0	36,0	61,0	332,0	<30	<30
M	9	59,0	>2000	932,0	156,0	62,0	57,0	57,0	566,0	64,0	60,0
M	10	31,0	>2000	819,0	56,0	31,0	38,0	<30	76,0	<30	<30

6. táblázat: A kutyák cPL értékei az egyes napokon (µg/l). A detektálási szint (30 µg/l) alatti értékek késsel jelölve, a normál cPL szint felső határánál magasabb, de a pancreatitis jelenlétének szempontjából kétes értékek (200-400 µg/l) lilával jelölve, a biztosan pancreatitis kialakulására utaló értékek (< 400 µg/l) pirossal jelölve.

A cPL értékeket tekintve 200 µg/l alatt nincs jele a pancreatitisnek, 400 µg/l felett egyértelmű a pancreatitis; a két érték közötti tartományban kétes a pancreatitis jelenléte. Eredményeinkből látszik, hogy a cerulein beadását követő 6. órában már megemelkedtek a cPL értékek, valamint ugyanilyen emelkedés tapasztalható a kutyák többségénél a 6. napi vérvétel során.

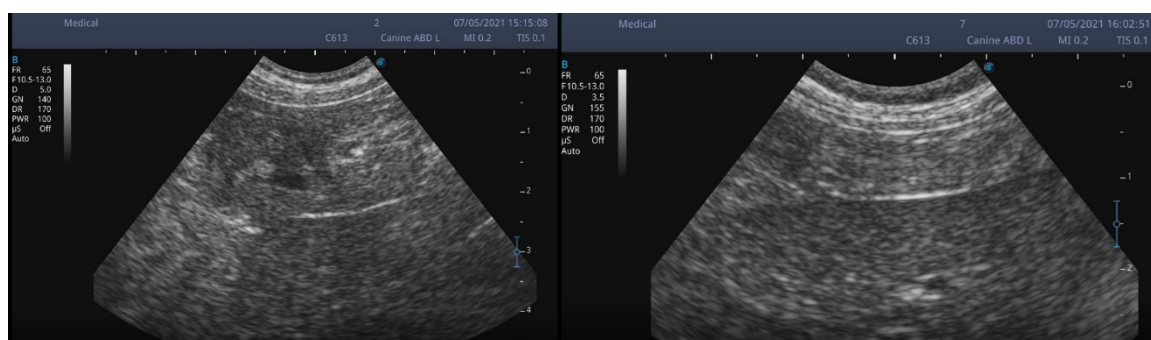


5. ábra: A kutyák két csoportjának amiláz, lipáz és cPL értékeinek átlaga az egyes napokon diagramon szemléltetve

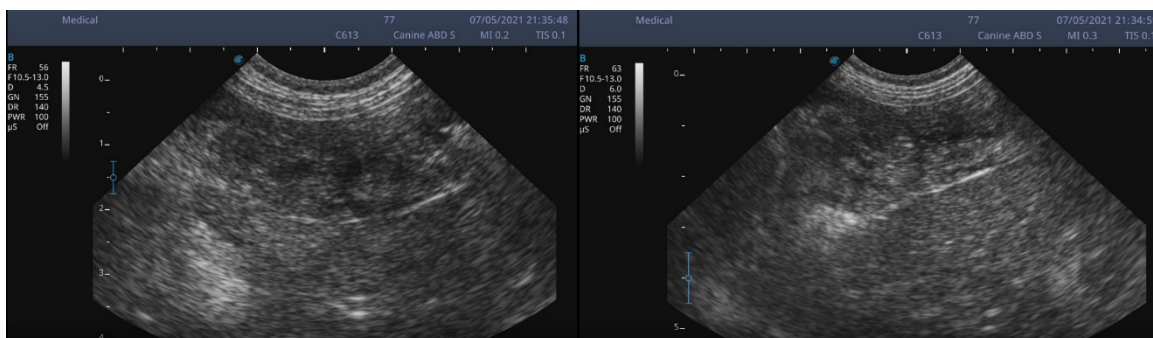
A CRP értékeket vizsgálva a két csoport között a 8. napon ($p_8 = 0,0079$); SAA esetében a 7. ($p_7 = 0,0362$) és a 8. napon ($p_8 = 0,0079$) volt megfigyelhető szignifikáns különbség. A HP értékek a 6 napon ($p_6 = 0,0149$) mutattak szignifikáns eltérést. A többi vizsgált paraméternél valószínűleg a kis mintaszám miatt nem voltak megfigyelhetők szignifikáns eltérések a két csoport között, azonban a kutyák számának növelésével feltehetően itt is mutatkozott volna.

6.3 Ultrahangvizsgálat eredményei

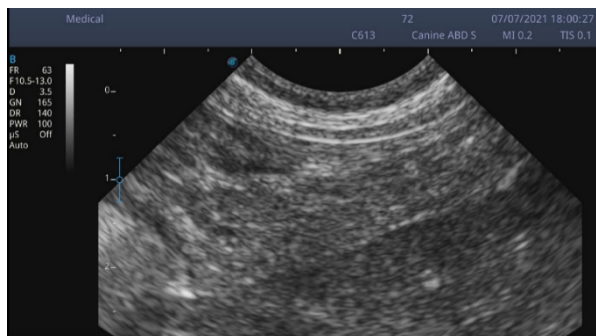
A hasi ultrahangvizsgálatot ultrahangos specialista állatorvos végezte SonoScape E2V típusú készülékkel a cerulein beadását követő 0. és 8. órában, valamint a 3. és 7. napon. Ahogy a 6-8. ábrákon látható, általában enyhe elváltozást fedeztünk fel a hasnyálmirigyeken, kivéve a 7-es számú kutyát, akinek közepesen súlyos (3 pont) volt a hasnyálmirigyen található elváltozás a cerulein beadását követő 8. órában (7. ábra).



6. ábra: A 2. és 7. kutya első UH vizsgálata (0h) – elváltozásoktól mentes pancreas (0 pont)

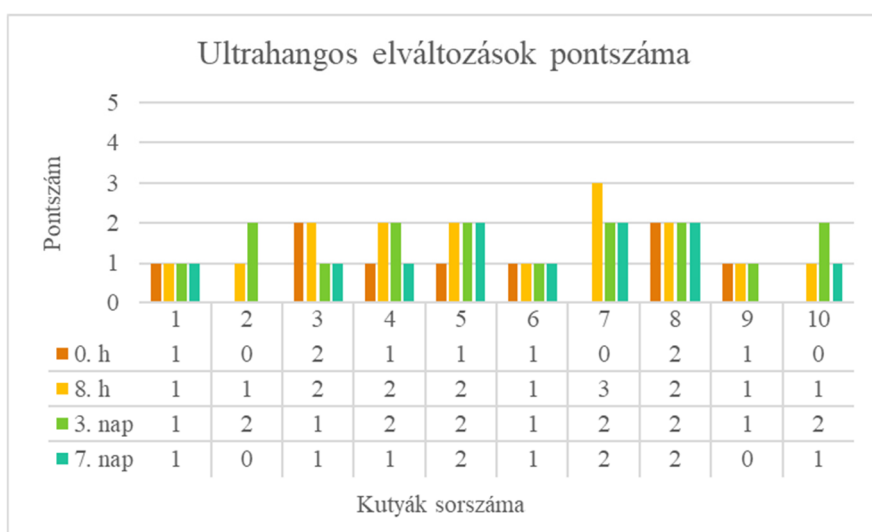


7. ábra: A 7. kutya második UH vizsgálata (8h) – közép súlyos elváltozás a pancreason (3 pont)



8. ábra: A 7. kutya harmadik UH vizsgálata (3. nap) – enyhe elváltozás a pancreason (2 pont)

A vizsgálatok során megfigyelt elváltozásokat egy 0-5-ös skálán értékeltünk az alábbiak szerint: 0: normál pancreas; 1: határeset, a látott elváltozás lehet normál variáció, esetleg egészen enyhe elváltozás; 2: egyértelmű, de enyhe pancreas elváltozás; 3: közép súlyos elváltozás, a pancreas környezet nem érintett, 4: súlyos elváltozás; 5: nagyon súlyos elváltozás, a mesenterium és a környező belek érintettségével. (9. ábra)

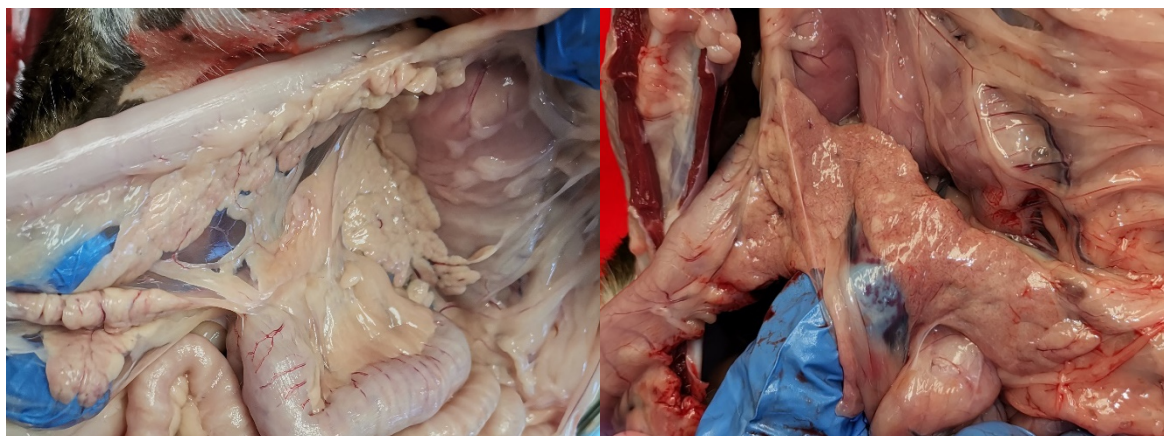


9. ábra: Az ultrahangvizsgálat során látott elváltozások pontértéke

6.4. Kórbonctani és kórszövettani vizsgálat

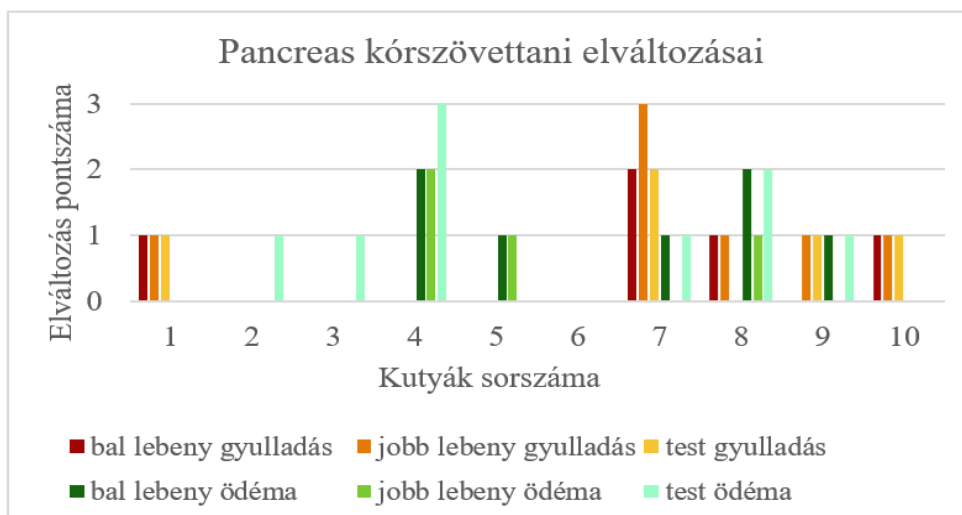
Az állatok euthanasiája után patológiai és kórszövettani vizsgálatot hajtottunk végre. A kórbonctani vizsgálatot az Aurigon Kft. patológusai végezték, amely során a makroszkópos elváltozásokat dokumentálták, majd mintát vettek a pancreas mindhárom részéből külön-külön, valamint a tüdőből, szívből, májból, veséből, és további mintákat többi, elváltozást mutató szervekből (pl. duodenumból) amelyeket 8%-os formalin oldatban fixáltak a szövettani vizsgálatig. A szövettani vizsgálatot az Állatorvostudományi Egyetem Patológiai Tanszéke végezte. A boncoláskor félrerakott mintákból metszeteket készítettek, amelyeket hematoxin-eozin festéssel festettek meg.

A patológiai boncolás során az állatok teljes, részletes vizsgálata zajlott. A boncolás egyik fő célja a pancreas mikroszkópos és makroszkópos elváltozásainak megfigyelése volt. Patológiai szempontból kiemelő az 9-es sorszámú állat, amelynek a hasnyálmirigyen makroszkóposan is megfigyelhetőek voltak a pancreatitis jelei: a pancreas hyperaemiássá vált, a bal lebenyén kipirult terület volt látható. (10. ábra)



10. ábra: Az 1. kutya elváltozásoktól mentes és a 9. kutya hyperaemiás, kipirult hasnyálmirigye

A kutyák hasnyálmirigyeiből 3-3 mintát vettünk: a bal és a jobb lebenyből, valamint a pancreas testéből, ezeket kórszövettani vizsgálatra küldtük. A vizsgálat során talált elváltozásokat egy 0-3-ig terjedő skálán pontoztuk: 0: nincs elváltozás; 1: az adott tájék kevesebb, mint 25%-ában van jelen az elváltozás; 2: az adott tájékon 25-50%-ban van jelen az elváltozás; 3: az adott tájékon több mint 50%-ban van jelen az elváltozás. [46] A pancreason megfigyelhetőek voltak a gyulladás, illetve az ödéma jelei. A kapott értéket az 11. ábra mutatja.



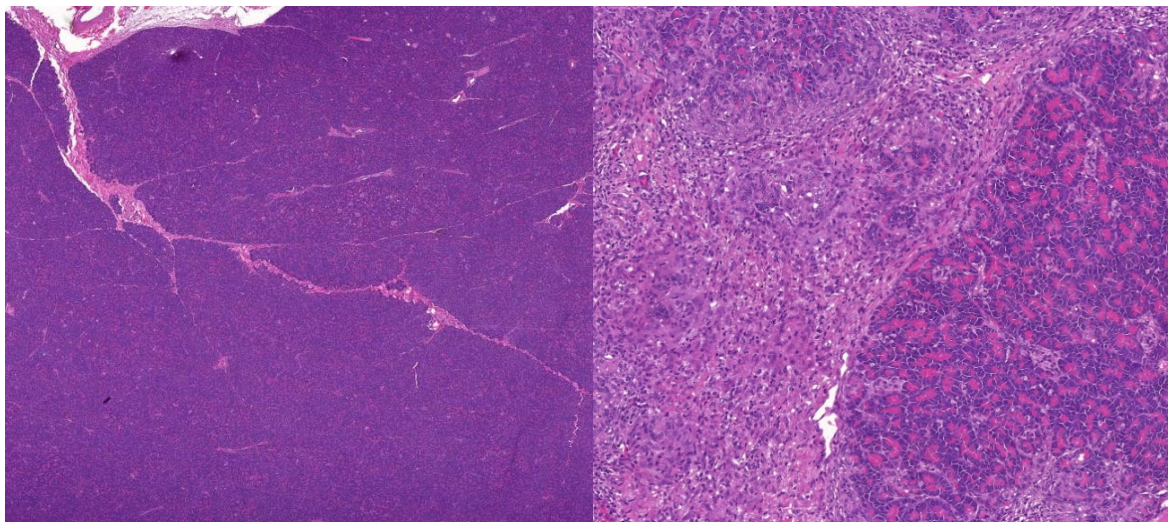
11. ábra: A hasnyálmirigy kórszövettani elváltozásainak pontértéke

Ahhoz, hogy a különböző elváltozások alapján a kutyákat össze tudjuk hasonlítani, egy másik pontozási rendszert hoztunk létre, amelyben összesítettük az elváltozásokat: 0: minden lebeny 0 pontszámot kapott; 1: minimum egy lebeny 1 pontot kapott (de egyik lebeny sem kapott 1 pontnál többet); 2: minimum egy lebeny 2 pontot kapott (de egyik lebeny sem kapott 2 pontnál többet); 3: bármelyik lebeny 3 pontot kapott; 4: több lebeny is 3 pontot kapott. (7. táblázat)

Kutya sorszáma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Összesített pontszám	1	1	1	2	1	0	<u>3</u>	2	1	1

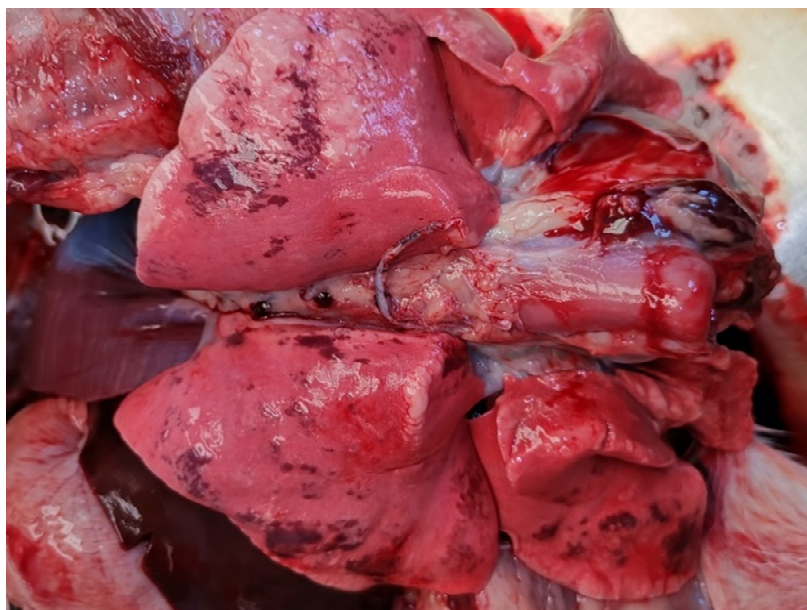
7. táblázat: A kórszövettani elváltozások összesített pontértéke, kiemelve a 7-es sorszámú kutya

Kiemelendő a 7-es sorszámú kutya, amelynél mind a véreredmények mind az ultrahangvizsgálatok, mind pedig a kórszövettani vizsgálat alapján (12. ábra) elmondható, hogy nála alakult ki a vizsgálatban résztvevő kutyák közül a legsúlyosabb pancreatitis.



12. ábra: Az 5. kutya intakt hasnyálmirigye (20x-os nagyítás) és a 7. kutya hasnyálmirigye (100x-os nagyítás), utóbbin látható a gyulladt hasnyálmirigy szöveti szerkezete

Néhány kutya a tüdejében gyulladásos elváltozást találtunk: Az egyes számú tüdejében kiterjedt, idült, aktív bronchointerstitialis pneumóniát, hyalinkiválást és multifocalis vérzést tapasztaltunk. A hármas, hatos, hetes és nyolcas sorszámú kutya tüdejében enyhe fokú, diffúz mononukleáris sejtes interstitialis pneumóniát láttunk, valamint a hetes kutya tüdejét enyhe fokú anthracosis jellemezte. A kilences kutya tüdejében diffúz intraalveolaris vérzés volt jelen, a tízes számú kutyának pedig nagyon enyhe fokú, lymphocytás interstitialis pneumóniája volt. A tüdőben található elváltozások összefüggésbe hozhatóak azzal, hogy a kutyák a rajtuk lévő gallér ellenére néhányszor kiszedték az orr-nyelőcső szondájukat, és visszahelyezésük néha nehézkes volt. A kilences kutya egyik ilyen alkalommal a nagy körültekintéssel végzett etetés ellenére a tápfolyadék kis részét aspirálta (13. ábra).



13. ábra: A 9. kutya tüdején látható vérzés.

Egyes kutyák (1, 4, 5, 6, 8-as számú) veséjében enyhe-közepes fokú diffúz, barna pigment okozta tubulonephrosis volt látható, valamint a kettes számú állat veséjében lymphocytás-plazmasejtes gócot fedeztünk fel.

Egyik kutya szívében sem találtunk elváltozást.

Az 1-5 számú kutyák máján – akik alacsony zsírtartalmú tápot kaptak – steatohepatopathiat figyeltünk meg; az 1-es, 3-as, és 4-es kutyákon diffúz formában, a 2-es és 5-ös kutyában pedig centrilobularisan volt jelen.

Az emésztőcsatornában is találhatóak voltak elváltozások: az 1-es kutya epepapillája körül kipirult nyálkahártyát tapasztaltunk. A 2-es és 3-as, 4-es kutya duodenumának, valamint a 2-es kutya vakbelének nyálkahártyája ugyancsak kipirult volt (14. ábra). A 4-es kutya gyomrában nyálkás tartalmat találtunk. Az 5-ös és 8-as kutya gyomra a boncoláskor teli volt, továbbá az 5-ös állat belei gázzal teltek voltak. A 9-es és 10-es kutya beleiben pedig híg béltartalmat fedeztünk fel.



14. ábra: A 3. és 4. kutya kipirult duodenuma.

6.5 Eredmények értékelése

Kísérletünkben a világon legelőször vizsgáltuk különböző zsírtartalmú tápok hatását experimentális kutya modelleken, amelyeken mesterségesen indukáltunk pancreatitist cerulein segítségével. Ezt többek között a kutyáknál jelentkező fájdalmas epigastrium, a hányás, hasmenés a cerulein beadását követően megemelkedett amiláz, lipáz, cPL, és CRP értékek mutatják, valamint az ultrahangos, kórszövettani és kórbonctani vizsgálatok alapján is találtunk pancreatitisre utaló jeleket. Kutyákon a ceruleinnal előidézett pancreatitist még sosem vizsgálták hosszabb ideig, és még soha nem kezelték ezeket a kutyákat. A korábbi kutatások célja főként a cerulein által kiváltott pancreatitis jelenlétének igazolása volt [45], a kutyák kezelésére vonatkozóan még nem végeztek vizsgálatot. Kísérletünk eredményei arra utalnak, hogy amennyiben a kezelést megfelelően végzik, a ceruleinnal előidézett pancreatitis gyógyítható kutyákban. Ezt bizonyítja, hogy az azonnal megkezdett kezelés hatására a kutyákban kialakult pancreatitis hamar javulni kezdett, olyannyira, hogy ismételt cerulein injekciót kellett alkalmaznunk a vizsgálatunk folytatása érdekében. A 10 kutya közül a 7-es számúnál sikerült a legerősebben pancreatitist kiváltanunk: a fizikális vizsgálat során nála észleltünk a legtöbbször (4 nap) fájdalmat, valamint hányás és hasmenés is többször jelentkezett nála (3-szor). A véreredmények tekintetében és az ultrahanggal látható elváltozások között is nála voltak láthatóak a legnagyobb elváltozások az első naphoz képest, valamint kórszövettani vizsgálattal is az ő hasnyálmirigyében volt látható a legtöbb elváltozás.

A kutyák kezelése során a tápokot minden alkalommal sikeresen beadtuk a tápszondájukon keresztül, ennek ellenére a kutyák testtömege csökkenő tendenciát mutatott a 9 nap alatt. Ez azzal magyarázható, hogy a kutyák napi kalóriaigényét RER-ben számoltuk, mivel arra számítottunk, hogy a kutyák a betegség miatt keveset fognak mozogni. Ellenben a korán megkezdett kezelés miatt a kutyák aktívak voltak, így a vártnál több mozgás is befolyásolta a testsúlyuk alakulását. Tovább fokozta a testtömegvesztést az egyes kutyáknál jelentkező hányás és a hasmenés is.

A kutyák klinikai alapértékei fiziológiásak voltak, egyik kutya sem volt lázas. Néhány alkalommal enyhe dehidrációt tapasztaltunk, ebben az esetben a folyadékháztartást infúziós kezeléssel rendeztük. A fizikális vizsgálatok során a legjellemzőbb tünet a hasi fájdalom volt, amely főként a cerulein beadását követő napokban jelentkezett (4. ábra). A hányás vagy regurgitáció gyakoribb tünet volt a hasmenésnél, jellemzően az 5-6. napon adott ismétlődő adag cerulein beadás utáni napokban.

A kutyák amiláz szintjének emelkedése már a cerulein beadását követő 6. órában jelentkezett, majd a legtöbb kutyánál a harmadik napra rendeződött. (4. táblázat) Kivételt képez ez alól az 1-es és a 7-es számú kutya, amelyeknél több napig magas volt az amiláz szint. Song és mtsai 2016-os kutatásában vizsgált kutyáknál 2db, egy órás különbséggel beadott, jelen kísérletünkkel egyező dózisú cerulein használata során az amiláz értékek a beadás után 6 órával érték el a csúcserőértéket. [45] Az 5. és 6. nap során beadott cerulein injekció hatására ismét emelkedett amilázszintet mértünk, azonban ez csak a kutyák felénél ért el a referenciatartománynál magasabb értékeket. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy ezen a két napon csak 1-1 adag cerulein injekciót kaptak a kutyák ellentétben az első nappal, amikor összesen 6 injekciót adtunk be.

A lipáz és a cPL változása hasonlóan alakult az egyes napokon. (5. és 6. táblázat) A cerulein beadását követő 6. órában minden kutyánál a határértéknél kifejezetten magasabb szintet lehetett észlelni. A lipáz- és cPL szintek a 2. napra rendeződtek, kivéve a 7-es számú kutyánál, akinél csak a 8. napon mérhettünk normál tartományban lévő szintet mindkét paraméter esetében.

Bár a két csoport között sem az amiláz, sem a lipáz, sem a cPL értékek tekintetében nem volt szignifikáns különbség, ezek az enzimek a magas zsírtartalmú táppal etetett kutyáknál általában magasabb értékeket vettek fel a kísérlet során.

Az APP-k közül a CRP esetén voltak láthatóak a legnagyobb változások a két csoport között, a magasabb zsírtartalmú táppal etetett kutyák esetében szinte végig magasabbak voltak, a két csoport átlag CRP szintje között azonban csak a 8. napon találtunk szignifikáns különbséget ($p_8 = 0,0079$). Ez feltehetően a kis mintaszámnak köszönhető, nagyobb mintaszámmal valószínűsíthető, hogy több nap is szignifikáns különbség lenne észlelhető.

A SAA értékek az A csoportban csak az 5-ös sorszámú kutya esetében emelkedtek a határérték fölé, míg az M csoportban a 7-10 számú kutyák mindegyikénél mérhető volt magas SAA szint, főként a kísérlet 5. napjától kezdve. A két csoport átlag SAA-szintjei között szignifikáns eltérést találtunk a 7. és 8. napon ($p_7 = 0,0362$ és $p_8 = 0,0079$)

A HP szint az első nap, a 0. órás vérvételen az 1-es és 2-es kutyánál meghaladta a határértéket, de később soha nem emelkedett a határérték fölé. A 6. napon azonban szignifikáns különbséget találtunk a két csoport értékei között ($p_6 = 0,0149$).

Az UH-os vizsgálatokat ultrahangozásban kifejezetten tapasztalt állatorvos végezte. A 7-es számú kutyánál láttuk a legjelentősebb elváltozásokat: a 0. órához képest a pancreas megnagyobbodott, valamint a szerkezetében inhomogenitás volt felfedezhető; a 6. órás felvételen erőteljesebben, a 3. napon gyengébben. A pancreas inhomogenitása lehet gyulladás

és ödéma jele is, mivel ez a két elváltozás nehezen különíthető el UH segítségével (6-8. ábra). A magas zsírtartalmú táppal etetett kutyák esetében nem láttunk kiemelkedő javulást az UH-os elváltozások tekintetében.

A kórbonctani és kórszövettani vizsgálatok alkalmával a látott elváltozások a pancreatitisre voltak jellemzőek. A 9-es számú kutya hasnyálmirigyén voltak láthatóak a legnagyobb mértékű elváltozások (10. ábra): a hyperaemiás, kipirult területek jellemzőek a pancreatitisre. A kórszövettani minták az M csoport esetén jelentősen több elváltozást mutattak (a 6-os számú állat kivételével), mint az A csoportban lévő kutyák (11. ábra). Az általunk használt pontozási rendszerben az A csoport összesen 6 pontot, míg az M csoport 7 pontot kapott. Míg az A csoportban a gyulladás csak az 1-es sorszámú kutyánál volt megfigyelhető, az M csoportban a 7-10 számú kutyák mindegyikénél jelentkezett a pancreas több lebenyében is.

A két, eltérő módon táplált csoport között egyedül az APP-k értékei között találtunk szignifikáns különbséget bizonyos napokon, ezeknél a paramétereknél a magasabb zsírtartalmú táppal etetett kutyáknál tapasztaltunk rosszabb értékeket. Ezeken kívül egyik általunk vizsgált paraméter esetén sem találtunk szignifikáns eltérést. A fizikális vizsgálat, laboratóriumi vizsgálatok, ultrahangvizsgálat, valamint a kórbonctani és kórszövettani vizsgálatok eredményei a magasabb zsírtartalmú táppal etetett csoportban azonban konzekvensen rosszabbak voltak, amelyek alapján nem tudtunk az emelt zsírbevitel előnyös hatására következtetni. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a korai enterális táplálás során az emelt zsírbevitel a pancreatitis gyógykezelésében nem járt igazolható előnyökkel ceruleinnel indukált kísérletesen előidézett pancreatitis során.

7. Összefoglalás

Kutyákban az akut pancreatitis egy általában idiopathicus eredetű betegség, de hátterében több hajlamosító tényező állhat. Lefolyása az egészen enyhétől a súlyos elváltozásokig terjedhet, amely akár halálos kimenetelű is lehet. A hasnyálmirigy-gyulladás időben megkezdett kezelése nélkülözhetetlen a pozitív kórjóslat szempontjából. Korábbi kutatások alapján ma már bizonyított, hogy akut pancreatitisben a táplálékmegvonás nem jár előnyökkel, mindenképp fontos a betegek táplálása valamilyen formában. A dietetikai módszerek közül az enteralis táplálás bizonyult a legmegfelelőbbnek szemben a parenteralis táplálással. Azt azonban még nem vizsgálták, hogy az enteralis tápláláshoz alkalmazott tápok összetétele és zsírtartalma hogyan befolyásolja a betegség kimenetelét.

Vizsgálatunkban 10 beagle kutyán indukáltunk pancreatitist cerulein segítségével, majd a kutyákat két, 5 fős csoportba osztottuk. Az egyik csoportot magas (0,15g/ml), a másikat pedig alacsony (0,02g/ml) zsírtartalmú, azonos energiatartalmú táppal etettük 8 napig; az alacsony zsírtartalmú tápban glükóz, a magas zsírtartalmú tápban pedig lipidinfúzió biztosította a megfelelő energiaszintet. A kísérlet első napján fizikális vizsgálatot és vérvételt követően a kutyák 6 alkalommal, óránként kaptak ceruleint. Az első és az utolsó ceruleininjekció beadása után hasi ultrahangvizsgálatot végeztünk a kutyákon a pancreatitis esetleges jeleinek felfedezésére. A második naptól kezdve minden nap minden kutya egyforma kezeléseket, vizsgálatokat részesült: fizikális vizsgálat, vérvétel, táplálás nasooesophagealis tápszondán keresztül, fájdalom- és hányáscsillapítás, infúziós kezelés, antibiotikum-terápia. Az elváltozások nyomon követése érdekében a 3. és a 7. napon ultrahangvizsgálatot végeztünk minden kutyán. A kutyák az 5. és 6. napon ismételt 1-1 cerulein injekciót kaptak, ugyanis a vérvételi eredmények alapján a kiváltott pancreatitis az azonnali gyógykezelés hatására nagymértékben javult. A vizsgálat befejeztével, a 9. napon a kutyák euthanasiájára került sor, majd a szervek patológiai és szövettani vizsgálatát végezték el.

A két csoport között a statisztikai elemzések nem mutattak ki szignifikáns különbséget, azonban az ultrahangos és a szövettani pancreatitisre jellemző elváltozásokból, valamint néhány vérparaméter változásaiból arra következtethetünk, hogy az akut pancreatitis terápiája során az alacsony zsírtartalmú táp alkalmasabb az enteralis táplálásra, mint a magas zsírtartalmú.

8. Abstract

The effects of the nutritional composition on dogs in an experimental pancreatitis model

Acute pancreatitis in dogs is considered to be idiopathic, however its development might be caused by underlying predisposing factors. The course of the disease ranges from mild to severe and it can even be fatal. Timely beginning of the treatment is essential for a favourable prognosis. Based on previous studies, it can be concluded that in case of acute pancreatitis food deprivation is unbeneficial, because it is indispensable to provide nourishment to the patients. Enteral feeding was proved to be the more effective nutritional method compared to parenteral feeding. Nonetheless, it was yet to be examined how the ingredients and the fat content of the feed used during enteral feeding affects the outcome of the illness.

In our study, we have induced pancreatitis in ten dogs using cerulein and divided them into two groups of five. One group was fed with high-fat (0.15g/ml), while the other with low-fat (0.02g/ml) food for eight days with the two types of food having the same energy content: glucose in the low-fat food, and lipid infusion in the high-fat food provided the appropriate energy level. Following a physical examination and the collection of blood samples on the first day of the experiment, the dogs were given a dose of cerulein every hour within the next six hours. After the first and the last cerulein injection an abdominal ultrasound scan was performed, in order to detect any sign of pancreatitis. From the second day on, every dog has received the same treatment: physical examination, blood sampling, feeding through a naso-oesophageal feeding tube, pain and vomiting relief, infusion treatment and antibiotic therapy. In order to monitor the lesions on the pancreas and its surrounding, an ultrasound scan was performed on each dog on the third and the seventh day. On the fifth and sixth day an additional cerulein injection was administered, as their condition has improved significantly based on their blood test results due to the immediate treatment of the pancreatitis. On the ninth day, after ending the experiment, the dogs were euthanized and their organs were examined pathologically and histologically.

The evaluation of the collected data shows no statistically significant differences between the two groups, however the blood tests and the ultrasound scans suggest that during the therapy of acute pancreatitis low-fat nutrition is more suitable for enteral feeding than high-fat nutrition.

9. Irodalomjegyzék

1. Fehér G (2006) A háziállatok funkcionális anatómiája 2.: Zsigertan - Az emésztőrendszer - A légzőrendszer - A húgyszervek és a nemi készülék - Értan. Mezőgazda Kiadó, Budapest, pp 109-112
2. Röhlich Pál (2006) Szövettan, 3., átdolg., bőv. kiad. Semmelweis, Budapest, pp 313-315
3. Vörös K, Pápa K (2019) 2. fejezet A hasnyálmirigy exokrin részének betegségei. In: Vörös K (ed) Állatorvosi belgyógyászat a kutyák és macskák betegségei. MÁOK Kft., Budapest, pp 141-162
4. Cunningham JG, Klein BG (2013) Cunningham's textbook of veterinary physiology, 5th ed. Elsevier/Saunders, St. Louis, Mo, pp 291-292, 295
5. Mansfield C (2012) Pathophysiology of Acute Pancreatitis: Potential Application from Experimental Models and Human Medicine to Dogs. J Vet Intern Med 26:875-887. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00949.x>
6. Mushtaq S, Farooq I, Farooq I, Rashid SM, Rehman MU, Ali R, Shabir M, Mir MUR, Ahmad SB (2017) Acute pancreatitis in dogs: A review. Pharma Innov J 6:509-516
7. Washabau RJ, Day MJ (2013) Pancreas. In: Canine and Feline Gastroenterology. Elsevier, pp 799-848
8. Guilford WG, Strombeck DR (1996) Strombeck's Small animal gastroenterology, 3rd ed. / W. Grant Guilford ... [et al.]. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 381-392
9. Mix K, Jones C (2006) Diagnosing Acute Pancreatitis in Dogs. Compend Contin Educ Vet 226-234
10. Nelson RW, Couto CG (2014) Chapter 40 The Exocrine Pancreas. In: Small animal internal medicine, Fifth edition. Elsevier/Mosby, St. Louis, MO, pp 598-614
11. Steiner JM (2003) Diagnosis of pancreatitis. Vet Clin North Am Small Anim Pract 33:1181-1195. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(03\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(03)00061-5)
12. Eckersall PD, Bell R (2010) Acute phase proteins: Biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine. Vet J 185:23-27. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.009>
13. Pápa K (2012) A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának prognosztikai és terápiás lehetőségei. Budapest, pp 3-15
14. Gori E, Pierini A, Lippi I, Ceccherini G, Perondi F, Marchetti V (2020) Evaluation of C-reactive protein/albumin ratio and its relationship with survival in dogs with acute pancreatitis. N Z Vet J 68:345-348. <https://doi.org/10.1080/00480169.2020.1780995>
15. Holm JL, Rozanski EA, Freeman LM, Webster CRL (2004) C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. J Vet Emerg Crit Care 14:183-186. <https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.04010.x>
16. Sack GH (2020) Serum Amyloid A (SAA) Proteins. Subcell Biochem 94:421-436. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_17
17. Zhang N, Ahsan MH, Purchio AF, West DB (2005) Serum Amyloid A-Luciferase Transgenic Mice: Response to Sepsis, Acute Arthritis, and Contact Hypersensitivity and the Effects of Proteasome Inhibition. J Immunol 174:8125-8134. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8125>
18. Yoon J-S, Kim S, Kang J-H, Park J, Yu D (2020) Alterations in serum protein electrophoresis profiles during the acute phase response in dogs with acute pancreatitis. Can J Vet Res 84:74-78
19. Gori E, Pierini A, Lippi I, Citi S, Mannucci T, Marchetti V (2021) Evaluation of diagnostic and prognostic usefulness of abdominal ultrasonography in dogs with clinical signs of acute pancreatitis. J Am Vet Med Assoc 259:631-636. <https://doi.org/10.2460/javma.259.6.631>
20. Cridge H, Sullivant AM, Wills RW, Lee AM (2020) Association between abdominal ultrasound findings, the specific canine pancreatic lipase assay, clinical severity indices,

- and clinical diagnosis in dogs with pancreatitis. *J Vet Intern Med* 34:636–643. <https://doi.org/10.1111/jvim.15693>
21. Puccini Leoni F, Pelligra T, Citi S, Marchetti V, Gori E, Puccinelli C (2020) Ultrasonographic Monitoring in 38 Dogs with Clinically Suspected Acute Pancreatitis. *Vet Sci* 7:180. <https://doi.org/10.3390/vetsci7040180>
 22. Forman MA, Marks SL, Williams DA (2004) Evaluation of Serum Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity and Helical Computed Tomography versus Conventional Testing for the Diagnosis of Feline Pancreatitis. *J Vet Intern Med* 807–815. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2004.tb02626.x>
 23. Zachary JF (2017) Pathologic basis of veterinary disease, Sixth edition. Elsevier, St. Louis, Missouri, pp 456–468
 24. Petrov MS, Pylypchuk RD, Emelyanov NV (2008) Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 28:704–712. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03786.x>
 25. Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW (2005) A Randomized Study of Early Nasogastric versus Nasojejunal Feeding in Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 100:432–439. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x>
 26. Jensen KB, Chan DL (2014) Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats: Nutritional management of acute pancreatitis. *J Vet Emerg Crit Care* 24:240–250. <https://doi.org/10.1111/vec.12180>
 27. Mansfield C, Beths T (2015) Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *J Small Anim Pract* 56:27–39. <https://doi.org/10.1111/jsap.12296>
 28. Pápa K, Vajdovich P, Sterczér Á, Psáder R, Vörös K (2012) A kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásának korszerű gyógykezelése. *Magy Állatorvosok Lapja* 134:221–231
 29. Meier RF, Beglinger C (2006) Nutrition in pancreatic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20:507–529. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.01.004>
 30. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS (2013) American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108:1400–1415. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>
 31. Hritz I, Czákó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, Párniczky A, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Szücs Á, Takács T, Tiszlavicz L, Hegyi P (2015) Acute pancreatitis. *Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group*. *Orv Hetil* 156:244–261. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30059>
 32. Mayerle J, Simon P, Lerch MM (2004) Medical treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 33:855–869. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2004.07.012>
 33. Laflamme DP (2012) Companion Animals Symposium: Obesity in dogs and cats: What is wrong with being fat? *J Anim Sci* 90:1653–1662. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-4571>
 34. Majumder S, Philip NA, Takahashi N, Levy MJ, Singh VP, Chari ST (2017) Fatty Pancreas. *Pancreas* 46:1251–1258. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000941>
 35. Ruben DS, Scorpio DG, Buscaglia JM (2009) Refinement of Canine Pancreatitis Model: Inducing Pancreatitis by Using Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Comp Med* 59:78–82
 36. Carpenter JW, Mayer J, Mans C (2018) Chapter 9 Rodents. In: *Exotic Animal Formulary*, Fifth edition. Elsevier, p 485

37. James FE, Mansfield CS, Steiner JM, Williams DA, Robertson ID (2009) Pancreatic response in healthy dogs fed diets of various fat compositions. *Am J Vet Res* 70:614–618. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.5.614>
38. Caro G, Endean R, Erspamer V, Roseghini M (1968) Occurrence of caerulein in extracts of the skin of *Hyla caerulea* and other Australian hylids. *Br J Pharmacol Chemother* 33:48–58. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1968.tb00473.x>
39. Sekiguchi T (2016) Subchapter 20C - Caerulein. In: *Handbook of Hormones*. Elsevier, pp 179–181
40. Bertaccini G, Caro G, Endean R, Erspamer V, Impicciatore M (1969) The action of caerulein on pancreatic secretion of the dog and biliary secretion of the dog and the rat. *Br J Pharmacol* 37:185–197. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1969.tb09537.x>
41. Su KH, Cuthbertson C, Christophi C (2006) Review of experimental animal models of acute pancreatitis. *HPB* 8:264–286. <https://doi.org/10.1080/13651820500467358>
42. Zhan X, Wang F, Bi Y, Ji B (2016) Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of acute and chronic pancreatitis. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 311:G343–G355. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00372.2015>
43. Sargent E, Boswell W, Hubsher J (1978) Cholecystokinetic cholecystography: efficacy and tolerance studies of ceruletide. *Am J Roentgenol* 130:1051–1055. <https://doi.org/10.2214/ajr.130.6.1051>
44. Quan H, Wang X, Guo C (2011) A meta-analysis of enteral nutrition and total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2011:698248. <https://doi.org/10.1155/2011/698248>
45. Song R, Yu D, Park J (2016) Changes in gene expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 in a canine model of caerulein-induced pancreatitis. *Can J Vet Res* 80:236–241
46. De Cock HEV, Forman MA, Farver TB, Marks SL (2007) Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Vet Pathol* 44:39–49. <https://doi.org/10.1354/vp.44-1-39>

10. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindenkinek, aki segítségével hozzájárult TDK munkám megszületéséhez. Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Kanyorszky Eszter Tündének és Dr. Sterczér Ágnesnek, hogy bekapcsolódhattam a kutatásukba; köszönöm támogatásukat és áldozatos munkájukat, valamint hogy mindig számíthattam rájuk és bármilyen kérdéssel fordulhattam hozzájuk a TDK munkám elkészítése során. Köszönöm Dr. Manczur Ferencnek, Prof. Dr. Hegyi Péternek, Dr. Müller Lindának, Dr. Szabó Korinnának, Dr. Becker Zsoltnak, Babits Emmának és az Aurigon Kft. munkatársainak a kutatásunk során nyújtott nélkülözhetetlen segítséget. Külön köszönet illeti Dr. Szilasi Annát, Dr. Balogh Nándort és a Praxislab munkatársait az eredmények kiértékelésében nyújtott segítségükért.

A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap (ESZA) társfinanszírozásával valósult meg (a támogatási szerződés száma: AZ EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00005, címe: Tudományos utánpótlás erősítése a hallgatók tudományos műhelyeinek és programjainak támogatásával, a mentorálás folyamatának kidolgozásával).