

**Szent István Egyetem**

**Állatorvos-tudományi Doktori Iskola**

**A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának prognosztikai és  
terápiás lehetőségei**

PhD-értekezés

Dr. Pápa Kinga

2012

**Témavezető és témabizottsági tagok:**

**Prof. Dr. Vörös Károly**

tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktora  
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar  
Belgyógyászati Tanszék és Klinika

**témavezető**

**Prof. Dr. Gaál Tibor**

egyetemi tanár  
Murdoch Egyetem, School of Veterinary and Biomedical Sciences  
Faculty of Health Sciences, Pathology Department  
Murdoch  
WESTERN AUSTRALIA

**témabizottság tagja**

**Prof. Dr. Gálfi Péter**

tanszékvezető egyetemi tanár, az MTA doktora  
Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar  
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék

**témabizottság tagja**

Készült 8 példányban. Ez a(z) ....sz. példány.

.....

Dr. Pápa Kinga

## TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések .....	4
Összefoglalás .....	6
Summary .....	8
Bevezetés és célkitűzések .....	10
A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának előfordulása, klinikai jellegzetességei és kimenetele (80 eset) .....	14
A C-reaktív protein és a tiroxin prognosztikai értéke a heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyákban.....	34
Az enterális táplálás új lehetősége kutyákban, különös tekintettel a hasnyálmirigy-gyulladás gyógykezelésére .....	54
Új tudományos eredmények .....	75
Megbeszélés .....	76
Irodalomjegyzék.....	81
Publikációs jegyzék .....	89
Köszönetnyilvánítás .....	92

## RÖVIDÍTÉSEK

ALP	alkalikus foszfatáz
ALT	alanin-aminotranszferáz
ARDS	acute respiratory distress syndrome (akut respirációs distressz szindróma)
BCS	body condition score (testtömeg index)
CI	confidence intervals (konfidencia intervallum)
cPLI	canine pancreatic lipase immunoreactivity (kutya pancreas lipáz immunoreaktivitás)
CRP	C-reaktív protein
DIC	disszeminált intravascularis coagulatio
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ESS	euthyroid sick syndrome (euthyroid betegség szindróma)
fT <sub>4</sub>	free T <sub>4</sub> (szabad T <sub>4</sub> )
IL-1	interleukin-1
MER	maintenance energy requirement (fenntartó energiaigény)
MODS	multiple organ dysfunction syndrome (sokszervi elégtelenség szindróma)
NTI	non-thyroidal illness (nem pajzsmirigy eredetű betegség)
OR	odds ratio (esélyhányados)
PAF	platelet activating factor (thrombocytá aktiváló faktor)
PEG-J	percutaneous endoscopic gastrojejunostomy (percutan endoszkópos gastrojejunostomia)
RER	resting energy requirement (nyugalmi energiaigény)
SIRS	systemic inflammatory response syndrome (szisztémás gyulladáshoz válaszreakció szindróma)
Spec cPL	canine pancreas-specific lipase (kutya pancreas-specifikus lipáz)
SZIE-ÁOTK	Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar
T <sub>3</sub>	trijódtironin
T <sub>4</sub>	tiroxin
TAP	trypsinogen activation peptide (tripszinogén aktivációs peptid)

TBG	thyroxine-binding globulin (tiroxinkötő globulin)
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha (tumor necrosis faktor alfa)
TRH	thyrotropin-releasing hormone (tirotropin kibocsátását serkentő hormon)
TSH	thyreoidea stimuláló hormon
TT <sub>4</sub>	total tiroxin

## ÖSSZEFOGLALÁS

A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának kutatása során arra kerestük a választ, hogyan lehet a diagnózist és a betegség súlyosságát pontosabban megállapítani, továbbá tanulmányoztuk azt is, hogy milyen lehetőségek vannak a gyógykezelés hatékonyabbá tételére. Ennek érdekében kutatásunk első lépéseként készítettünk egy retrospektív felmérést, amelyben vizsgáltuk a betegség előfordulását, klinikai jellegzetességeit és kimenetelét. A második tanulmányunkban meghatároztuk két olyan laboratóriumi paraméter prognosztikai értékét, melyeket a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában még nem vizsgáltak (tiroxin) vagy korábban csak kis esetszámon tanulmányoztak (C-reaktív protein, CRP). A kutatásunk harmadik részében a pancreatitis gyógykezelésében fontos szerepű enterális táplálás lehetőségeinek tanulmányozása során kidolgoztuk a postduodenalis táplálásra alkalmas nasojejunalis tápszonda levezetésének új endoszkópos módszerét.

A 80 esetet magába foglaló retrospektív felmérésünkben megállapítottuk, hogy az olyan egyszerűen vizsgálható paraméterek, mint a felvételtől általános állapot, a klinikai adatok (a nationale adatai, a gyakoribb tünetek, az előforduló társbetegségek, a kialakuló szövődmények), valamint a rutin laboratóriumi paraméterek nem mutatnak szoros összefüggést a betegség kimenetelével a hypothermia és a metabolikus acidosis kivételével.

Mivel a korábban leírt prognosztikai modelleket bonyolultnak és időigényesnek tartottuk, érdeklődésünk továbbra is olyan laboratóriumi paraméterek vizsgálatára irányult, amelyek egyszerűen és gyorsan meghatározhatóak, és az emberek hasnyálmirigy-gyulladásában (CRP) vagy a kutyák egyéb megbetegedéseiben (tiroxin) már igazolták megbízható prognosztikai értéküket. A vizsgálatunkat 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásban megbetegedett kutya bevonásával végeztük. Megállapítottuk, hogy a CRP egyszeri meghatározása nem alkalmas a kimenetel megítélésére, többszöri vizsgálata azonban hasznos lehet a betegek állapotának nyomon követése során. A tiroxin ugyan jó prognosztikai mutató, de nem specifikus a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában, ezért önálló alkalmazását nem javasoljuk a kórjóslat felállításakor. E paraméter meghatározásával azonban hasznosan egészíthetjük ki a korábbi prognosztikai modelleket.

A súlyos, heveny hasnyálmirigy-gyulladásban a szövődmények időben történő felismerésénél talán még fontosabb azok megelőzése. Ebben kiemelt jelentőségű a korai postduodenalis táplálás, amely pancreatitisben jejunalis tápszonda behelyezésével valósítható

meg. A harmadik kutatásunkban megállapítottuk, hogy a minimálisan invazív módon, endoszkóppal levezetett nasojejunalis tápszonda jól használható rövid idejű jejunalis táplálásra egészséges kutyákban, és alkalmazása jelentős előrelépést jelenthet a hasnyálmirigy-gyulladásos kutyák terápiás célú táplálásában. Megállapítottuk továbbá, hogy a nasojejunalis tápszonda alkalmas jejunalis chymus mintavételére. Az általunk kidolgozott mintavételi módszerrel lehetőség nyílik a jejunalis béltartalom gyors és egyszerű vizsgálatára.

A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásban végzett kutatásainkkal rámutattunk a betegség kórjóslatának és gyógykezelésének új lehetőségeire. Az eredményeink pontosabb megítélése érdekében további vizsgálatokat tartunk szükségesnek, nagyobb létszámú betegcsoportban.

## SUMMARY

During our studies we investigated the possibilities of a more accurate diagnosis and prognosis of canine pancreatitis, furthermore we were looking for more effective ways of therapy. At first, we performed a retrospective study involving 80 dogs diagnosed with acute pancreatitis. The goal of our work was to investigate the occurrence, the clinical characteristics and outcome of the disease. In our second study we investigated the prognostic value of C-reactive protein (CRP) and thyroxine. The prognostic value of CRP was described only in few studies including small study groups, while the prognostic role of thyroxine was not described previously at all in canine pancreatitis. In the third part of our research – during the investigation of the possibilities of enteral nutrition in dogs – we developed a new endoscopic method of nasojejunal tube placement for postduodenal feeding.

In our first retrospective study we found that the simple markers, such as general state, clinical data (e.g. data of nationale, frequent symptoms, co-existing disorders and complications) and routine laboratory parameters do not correlate with disease severity except for hypothermia and metabolic acidosis.

Since we considered the previous clinical classification schemes too difficult and time consuming, we turned our attention to such laboratory markers that are relatively simple and inexpensive to determine, and are good prognostic indicators in human pancreatitis (CRP) or in canine diseases other than pancreatitis (thyroxine). To evaluate the role of these parameters in the prognostic assessment, we performed a study involving 19 dogs suffering from acute pancreatitis. We concluded that a simple measurement of the CRP value is not appropriate to predict the outcome. However, sequential measurements may be useful in monitoring clinical progression and response to treatment. Thyroxine is a sensitive but not specific prognostic indicator in canine pancreatitis, therefore its sole application in the prognostic assessment is not suggested. However, it might be a valuable prognostic parameter of the previously established clinical classification schemes.

Prevention of severe complications with early enteral nutrition in acute pancreatitis is even more important than to detect them when they are already present. Early postduodenal nutrition can be accomplished via jejunal feeding tube in pancreatitis.



In the third part of our research we concluded that endoscopically assisted nasojejunal tube placement is a minimally invasive, well-tolerated method for short-term jejunal feeding in healthy dogs. It might become an essential part of the clinical nutrition of dogs with pancreatitis in the future. In our study, we were able to gain jejunal chyme via the nasojejunal tube. Our method may offer a minimally invasive alternative for chyme sampling and examination.

During our research we pointed out new possibilities in the management of canine pancreatitis. To evaluate the usefulness of our results, further studies are required in larger population of clinically ill dogs.

## BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az utóbbi évtizedek tanulmányainak eredményeként a hasnyálmirigy-gyulladás kóroktana és kórlefolyása egyre ismertebbé vált, számos új elmélet született és igazolódott. Az ún. „autodigestív teória” – azaz a proteolitikus enzimek korai aktiválódása – mellett megalkották a „gyulladásos robbanás” elméletét, vagyis fényt derítettek a citokinek, valamint az oxidatív szabadgyökök hasnyálmirigy-gyulladásban betöltött fontos szerepére (Ruaux, 2000). Az ismeretanyag jelentős bővülése ellenére még sok, a pathomechanizmussal kapcsolatos kérdés megválaszolatlan, és jelenleg is több kutatás foglalkozik ezen folyamatok tisztázásával. A munkát nehezíti, hogy a kísérletes körülmények között kiváltott pancreatitisben elért eredmények gyakran nem ismételhetők meg a beteg páciensekben (Ruaux, 2003). Az is egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a humánorvosi vizsgálatok eredményeinek teljes adaptálása kutyákra nem lehetséges a részben eltérő oktan és klinikai lefolyás miatt. Ezért indokolttá vált az intenzív kutatás a kisállatorvoslás területén is, spontán megbetegedett állatok bevonásával.

A kutatásaink a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának vizsgálatán alapultak. Korábban számos nehézségbe ütköztünk a betegség kórjelzése, a prognózisa és a gyógykezelése tekintetében, ezért vizsgálatainkban a szakirodalom áttekintését követően arra kerestük a választ, hogyan lehet a diagnózist pontosabban megállapítani, miként lehet a betegség kimenetelét körültekintőbben előre jelezni, illetve milyen lehetőségek vannak a gyógykezelés hatékonyabbá tételére.

A pancreatitis kórjelzésében fontos szerepet töltenek be a kiegészítő vizsgálatok, mivel a klinikai tünetek sokfélék és nem specifikusak: a betegségre leginkább a hányás, az epigastriális hasüregi fájdalom, az étvágytalanság, a levertség és a dehidráció jellemző (Watson és Bunch, 2009). Az elmúlt évtizedekben a diagnosztikus lehetőségek és a terápiás beavatkozások fejlődése a kisállatorvoslásban jelentős előrelépéshez vezetett a betegek gyógykezelésében. Az utóbbi években számottevően javult a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának diagnózisában a – ma már nélkülözhetetlennek tartott – hasi ultrahangvizsgálat érzékenysége, köszönhetően a jobb technikai feltételeknek és a bővülő szakmai ismereteknek (Steiner, 2010). Míg a 90-es évek szakirodalma a hasi ultrahangvizsgálat 68%-os szenzitivitásáról számol be (Hess et al., 1998), addig mára ez a mutató már lényegesen jobb. A saját vizsgálataink szerint a hasi ultrahangvizsgálat érzékenysége eléri a 87%-ot.

Látványosan fejlődött a laboratóriumi diagnosztika is, ami sokáig a vérszérum amiláz- és lipázaktivitásának mérésén alapult. Ezeknek a vérparamétereknek a diagnosztikai értéke ugyanakkor gyenge, mindössze 55–73%-os szenzitivitásúak és specificitásúak (Steiner, 2003). A 2000-es évek közepe óta a kutya pancreas lipáz immunoreaktivitás mérés (canine pancreatic lipase immunoreactivity, cPLI), majd az ebből kifejlesztett kutya pancreas-specifikus lipáz (canine pancreas-specific lipase, Spec cPL) bevezetésével elérhetővé vált a legjobb diagnosztikai értékű teszt (szenzitivitás: 82%, specificitás: 96%), amivel a betegség egyszerű formája mindenki számára könnyen és gyorsan diagnosztizálható (Steiner, 2003). A kórjelzés a súlyos esetekben azonban továbbra sem könnyű, mert ilyenkor a pancreatitist rendszerint társbetegségek, valamint gyakran életet veszélyeztető, szisztémás szövődmények kísérik (Cook et al., 1993, Hess et al., 1999, Watson és Bunch, 2009). Ezek korai felismerése, illetve időben történő előrejelzése nehéz ugyan, mégis nagyon fontos a kórjóslat pontos megállapításához és a késedelem nélküli, célzott terápiás beavatkozás megkezdéséhez. A humán gyakorlathoz hasonlóan ezért az állatorvosi praxisban is hasznos lehet egy prognosztikai index alkalmazása, amely számos klinikai és laboratóriumi paramétert is magában foglalva segíti a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságának megítélését. Ezt felismerve több nemzetközi munkacsoport is foglalkozik prognosztikai rendszerek kidolgozásával (Ruaux és Atwell, 1998b, Mansfield et al., 2008), azonban jelenleg sincs olyan laboratóriumi módszer, ami önmagában alkalmas lenne az árnyaltabb diagnózisra, beleértve a betegség súlyosságának megállapítását. A vizsgálatainkkal e kutatások eredményeit kívántuk kiegészíteni.

A kutatásunk első lépéseként egy retrospektív felmérést végeztünk, melynek során a Szent István Egyetem Állatorvos-tudományi Kar (SZIE-ÁOTK) Belgyógyászati Tanszék és Klinika Kisállatkórházába 2000–2003 között felvett, heveny hasnyálmirigy-gyulladás diagnózisával kezelt 80 kutya adatait vizsgáltuk. A betegeket egy általunk kidolgozott – a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának klinikai, laboratóriumi és morfológiai eltéréseit is magában foglaló – kritériumrendszer alapján választottuk ki. **A nagy esetszámon alapuló – elhullott és felépült kutyákat is vizsgáló – tanulmánnyal célunk a betegség előfordulásának és kimenetelének a kutatása. Tanulmányoztuk a nationale adatai (fajta, kor, nem, testkondíció) és a heveny hasnyálmirigy-gyulladás előfordulása, valamint a kórkép súlyossága közötti összefüggéseket, áttekintettük a társbetegségek és a szövődmények jellegét és gyakoriságát. Vizsgáltuk továbbá a hasnyálmirigy-gyulladás**

**kórjelzésekor rutinszerűen mért laboratóriumi paraméterek (hematológia, biokémiai és sav-bázis vizsgálat) prognosztikai értékét.** A tanulmányunk mind a hazai, mind a nemzetközi szakirodalomban hiánypótló, mivel a korábban készült, nagy esetszámon alapuló, széleskörű felmérésekben a betegek kiválasztása – morfológiai diagnózis hiányában – nem volt kellően szigorú, vagy csak a fatális eseteket vizsgálva, nem volt kellően átfogó (Cook et al., 1993, Hess et al., 1999).

A retrospektív felmérésünkben megállapítottuk, hogy az olyan gyorsan és egyszerűen vizsgálható tényezők, mint a felvételtől általános állapot és a rutin laboratóriumi vérparaméterek, gyakran nem korrelálnak a betegség súlyosságával. Mivel a korábban leírt prognosztikai modelleket bonyolultnak és időigényesnek tartottuk, érdeklődésünk továbbra is olyan laboratóriumi paraméterek vizsgálatára irányult, amelyek egyszerűen és gyorsan meghatározhatóak, és az emberek hasnyálmirigy-gyulladásában vagy a kutyák egyéb megbetegedésében már igazolták jó prognosztikai értéküket. **E munkánk célja a pancreatitis kutyák vérében mérhető akut fázis fehérje, a C-reaktív protein (CRP), valamint a tiroxin (T<sub>4</sub>) prognosztikai értékének felmérése volt.** A CRP pancreatitisben betöltött prognosztikai szerepével eddig csak néhány, kis egyedszámot vizsgáló tanulmány foglalkozott (Spillmann et al., 2002, Holm et al., 2004, Mansfield et al., 2008), a tiroxin prognosztikai értékét kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában korábban nem vizsgálták. A kutatásunkban a Belgyógyászati Tanszéken 2007–2010 között heveny hasnyálmirigy-gyulladással kezelt 19 kutya adatait tanulmányoztuk. Kizárólag azokat az eseteket vontuk be a kutatásba, ahol az akut pancreatitis diagnózisát a tüneteken kívül a legjobb diagnosztikai értékű tesztnek tartott Spec cPL kórosan megemelkedett szintje is alátámasztotta. A vizsgálataink eredményét angol nyelvű szaklapban kívánjuk közzé tenni a későbbiekben.

A súlyos, heveny hasnyálmirigy-gyulladásban a szövődmények időben történő felismerésénél talán még fontosabb azok megelőzése. Ebben kiemelt jelentőségű a korai enterális táplálás. Minél súlyosabb a hasnyálmirigy-gyulladás, annál intenzívebben zajlanak a katabolikus folyamatok, amelyek aztán könnyen malnutritióhoz vezetnek. Ilyen esetben már a két napon túli éhezés is – az enterocyták hiányos táplálása miatt – a bélnyálkahártya integritásának sérülését okozza, ami lehetővé teszi a bélbaktériumok és bomlástermékeik

vérkeringésbe jutását. Mindennek következtében életet veszélyeztető komplikációk, így szisztémás gyulladási válaszreakció szindróma (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), endotoxaemia és septikaemia alakulnak ki (Remillard et al., 2000). Az emberek hasnyálmirigy-gyulladásában és a kutyák kísérletes pancreatitisében a súlyos szövődmények megjelenése enterális táplálással csökkenthető (Bodoky et al., 1991, Qin et al., 2003, Qin et al., 2007).

A hasnyálmirigy-gyulladásban az enterális táplálás és a hasnyálmirigy „nyugalomban tartása” tápszondán keresztül jejunális táplálással valósítható meg egyidejűleg (Bodoky et al., 1991, Qin et al., 2007). A súlyos, válságos állapotú betegeknél az altatási és a szeptikus kockázatok csökkentése érdekében nagyon fontos a tápszonda behelyezésekor a gyorsan elvégezhető, minimálisan invazív eljárások alkalmazása. Ilyen módszer a hasnyálmirigy-gyulladásos emberek gyógykezelésekor a ma már rutinszerűen és jó eredményekkel használt nasojejunalis tápszonda endoszkóppal történő levezetése (Bodoky et al., 1991, Hamvas és Pap, 1998, Hamvas et al., 1999, Hamvas et al., 2001). **A kutatásunk során célul tűztük ki, hogy a humánorvoslásban korábban kidolgozott, nasojejunalis tápszonda behelyezésére alkalmazott endoszkópos technikát (Pap et al., 1995) elsőként adaptáljuk kutyákra. Kutatásuk további feladata annak eldöntése volt, hogy a behelyezett tápszonda alkalmas-e rövid idejű (3–5 napos) jejunális táplálásra kutyákban. A kísérletünk során kifejlesztett táplálási módszer bevezetése jelentős előrelépést jelenthet a hasnyálmirigy-gyulladásos kutyák terápiás célú táplálásában.** A nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetésének technikáját az állatorvosi szakirodalomban korábban nem írták le, kutatásunkkor e témában csak néhány összefoglaló munka jelent meg (Richter, 1999, Heuter, 2004). **Vizsgáltuk továbbá, hogy tudunk-e a nasojejunalis tápszondán keresztül vékonybél tartalmat nyerni, amelynek vizsgálatával fontos információk nyerhetők a vékonybelekben zajló enzimikus folyamatokról és a bélflóra összetételéről (Harmoinen et al., 2001).** A tápszonda egyedülálló, korábban a szakirodalomban nem dokumentált alkalmazásával lehetőség nyílik a bélbetegségben szenvedő állatokban a jejunális chymus minimálisan invazív módon történő mintavételére. A vizsgálatainkat három, egészséges, tartós jejunális fisztulával rendelkező kan beagle kutya bevonásával végeztük, a Helsinki Egyetem Oktató Kórházában.

## A KUTYÁK HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁSÁNAK ELŐFORDULÁSA, KLINIKAI JELLEGZETESSÉGEI ÉS KIMENETELE (80 ESET)

### A fejezet alapjául szolgáló publikációk:

Pápa, K., Máthé, Á., Abonyi-Tóth, Zs., Sterczer, Á., Psáder, R., Hetey, Cs., Vajdovich, P., Vörös, K. (2011): Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Vet Hung*, **59**, 37–52.

Pápa K., Vajdovich P., Sterczer Á., Psáder R., Vörös K. (2012): A kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásának korszerű gyógykezelése. *Magyar Állatorv. Lapja*, **134**, 221–231.

### **Bevezetés**

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás a kutyák vélhetően gyakori megbetegedése. Az előfordulással kapcsolatos bizonytalanság többek között abból adódik, hogy ha a betegség enyhe lefolyású, akkor néhány nap alatt, akár spontán is meggyógyulhat, és a tulajdonos fel sem keresi az állatorvost. Súlyos formája azonban – különösen kései felismerés esetén – gyakran fatális kimenetelű. Ezért fontos a diagnózis gyors felállítása, továbbá a súlyosság mértékének meghatározása mellett a szövődmények korai észlelése és a gyógykezelés mielőbbi megkezdése (Cook et al., 1993, Ruaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999).

A növekvő ismeretek és diagnosztikai lehetőségek ellenére az állatorvosoknak számos nehézséggel kell megbirkózniuk a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának kórjelzése során, különösen a súlyos, szövődményekkel terhelt esetekben, mivel a klinikai tünetek és a rutin kiegészítő vizsgálatok nem specifikusak (Hess et al., 1998). A 2000-es évektől elérhető, és jelenleg a legjobb diagnosztikai értékű teszt, a cPLI (szenzitivitása 82%, specificitása 96%) sem alkalmas a betegség súlyosságának megállapítására (Steiner, 2003, Steiner et al., 2008).

A legprecízebb diagnózis a – laparotomia vagy laparoszkópia során vett – hasnyálmirigy bióptátum szövettani vizsgálatával állítható fel (Webb és Trott, 2008). Habár egy korábbi kutatás szerint ezek az eljárások biztonságosak (Harmoinen et al., 2002), a súlyos betegekben sokszor mégsem végzik el azokat a beavatkozás invazív jellege, valamint a nagy altatási kockázat miatt. Mindemellett előfordul, hogy a klinikai és a szövettani diagnózis nem

egyeznek, különösen akkor, ha túl kicsi vagy kevés mintát vesznek, ugyanis a hasnyálmirigy érintettsége, főleg enyhébb esetekben, nem mindig látható makroszkóposan (Newmann et al., 2004). Jelenleg a kórbonctani vizsgálat (magában foglalva a kórszövettani vizsgálatot is) az egyetlen módszer, amelyen a mikroszkóposan és egyben makroszkóposan is igazolt pancreatitis esetek vizsgálata alapulhat (Steiner et al., 2008). Ennek ellenére mindezt csak néhány olyan – a kockázati tényezőket, valamint a klinikai és kiegészítő vizsgálatok eredményeit bemutató – felmérés született, amelyekben a diagnózist szövettani vizsgálattal is igazolták. Ráadásul ezek a kutatások sokszor nem teljeskörűek, mivel elsősorban súlyos, fatális esetekre vonatkoznak (Hess et al., 1998, Hess et al., 1999, Mansfield et al., 2003, Steiner et al., 2008).

A hasnyálmirigy-gyulladás sikeres gyógykezelésének fontos feltétele a súlyosság gyors meghatározása. Ezt felismerve, embereken a klinikai adatok és egyes laboratóriumi paraméterek elemzésével különböző pontozásos rendszereket dolgoztak ki a hasnyálmirigy-gyulladás korai kórjóslatára (Ranson, Glasgow kritériumok, APACHE II-III pontozásos rendszer); (Eachempati et al., 2002, Gonzálvez-Gash et al., 2009, Holm et al., 2003). Ezek a standardizált pontozásos modellek lehetővé teszik az egyes esetek objektív értékelését a súlyosság és a kimenetel szempontjából. A humánorvoslásban használt prognosztikai rendszerek azonban nem alkalmazhatók változtatások nélkül pancreatitis kutyákban, mert a két fajban más etiológiai és kockázati tényezők játszanak szerepet, továbbá más a betegség kórlefordulása is. Míg embereken a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának hátterében döntően epekövesség és alkoholbetegség áll, addig kutyákban a pancreatitis többnyire idiopathicus oktanú. Embereken a hasnyálmirigy szövet elhalásának mértéke (melyet computer tomográfias vizsgálattal mutatnak ki) jól korrelál a súlyossággal, és gyakori az elhalt terület bakteriális felülfertőződése. Ezzel szemben a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásakor a necrosis mértéke nincs szoros összefüggésben a kimenetellel, a necroticus szövet elfertőződése pedig ritka (Holm et al., 2003, Mansfield et al., 2008). A különbségekből adódóan kutyára adaptált modellre van szükség. Ezt felismerve több állatorvosi munkacsoport is foglalkozik ilyen prognosztikai rendszerek kidolgozásával.

Ruau és Atwell (1998b) a hasnyálmirigy-gyulladásos kutyák klinikopatológiai lelete alapján állapított meg egy súlyossági indexet. Laboratóriumi vizsgálatokkal meghatározták, hogy a hasnyálmirigyen kívül hány egyéb szerv érintett a betegségben, és öt szempontot figyelembe véve (fehérvérsejtszám, sav-bázis egyensúly, vércukor- és butirátszint, veseelégtelenség, valamint májelégtelenség) felállítottak egy ún. „szerv pontszámot”.

Vizsgálatukban a „szerv pontszám” szignifikáns összefüggést mutatott a mortalitással. Cardiovascularis és respiratoricus paramétereket nem értékelték ugyan, de megállapításuk így is alátámasztja azokat a klinikai megfigyeléseket, amelyek a sokszervi elégtelenség szindróma (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) kialakulását rossz prognosztikai jelként értékelik kutyák pancreatitisében (Ruau, 2000). Munkájuk lényeges hiányossága, hogy a kórjelzést nem támasztották alá morfológiai vizsgálatokkal.

Nemrégiben Mansfield és munkatársai (2008) ultrahangvizsgálattal vagy szövettannal igazolt esetek bevonásával alkottak meg egy, a kimenetelt jól mutató klinikai súlyossági indexet. Vizsgálataikban szignifikáns kapcsolatot találtak a bél integritása, a cardiovascularis és a haemodinamikai rendszer állapota, valamint a betegség kimenetele között. Ezért a klinikai súlyossági index számításánál e szervrendszerekre vonatkozó adatokat használták fel. Minden kutya esetében meghatározták a „szerv pontszámot” is, a Ruau és Atwell (1998b) által leírt metodika alapján. Azt tapasztalták, hogy a klinikai súlyossági indexből számított pontszám szignifikánsan jobb összefüggést mutatott a betegség kimenetelével, mint a szervpontozásos rendszerből származó érték. A módszer hátránya, hogy nem gyakorlatias, mivel időigényes és bonyolult. Munkánk célja, hogy ezeket a korábban kidolgozott prognosztikai rendszereket kiegészítsük egyszerűen vizsgálható klinikai és laboratóriumi paraméterekkel.

A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának jellegzetességeit bemutató retrospektív tanulmányunk homlokterében a fajtaprediszpozíció, valamint a klinikai adatok és a betegség kimenetele közötti összefüggések vizsgálata állt. A kiegyensúlyozott és átfogó vizsgálat érdekében egyaránt tanulmányoztunk túlélő és elhullott eseteket is, továbbá a betegeket szigorú feltételek alapján válogattuk ki: diagnózisunkat a klinikai és a laboratóriumi eltérések mellett a morfológiai elváltozásokra is alapozzuk. A korábbi tanulmányokban nem alkalmaztak ilyen összetett és szigorú feltételrendszert, illetve elsősorban elhullott állatokat vagy csak kevés egyed vizsgáltak.



## **Anyag és módszer**

### *Az esetek kiválasztása*

A retrospektív felmérésünket 2000–2003 között a SZIE-ÁOTK Belgyógyászati Tanszék és Klinikán (továbbiakban: klinikán) heveny hasnyálmirigy-gyulladás diagnózisával kezelt 80 kutya adatainak elemzésével végeztük. Azokat a kutyákat vontuk be a kutatásba, amelyek mutatták a hasnyálmirigy-gyulladásra jellemző tüneteket (n = 80), vérvizsgálati leletükben kórosan magas volt az amiláz- vagy a lipázaktivitás (n = 80), továbbá a hasi ultrahangvizsgálat eredménye (n = 69) és/vagy makroszkópos vizsgálati lelet (laparotomia vagy kórbonctani vizsgálat; n = 23) igazolta betegségüket.

### *A vizsgálat módszerei*

A fizikális vizsgálat során kiválogattuk a betegség tüneteit mutató egyedeket. Ezek az állatok hirtelen étvágytalanná váltak, hánytak és/vagy hasüregük fájdalmas volt. Kizártuk a vizsgálatból a krónikus pancreatitisese kutyákat, a klinikai adataik és a kórszövettani leletük alapján, amennyiben a boncolást követően ilyen vizsgálatra sor került. A szövettani lelet a hasnyálmirigy-gyulladás krónikus formájára utalt, ha lymphocytás gyulladást, fibrosist vagy atrophiát találtunk a szövettani metszetben (Newman et al., 2004).

A vérszérum amiláz- (n = 78) és lipázaktivitását (n = 78) kereskedelmi forgalomban kapható tesztekkel mértük (pancreas amiláz kit [Cat. no. 47861], Diagnosticum ZRt., Budapest, Magyarország és lipáz V.1.00.00 teszt kit [Cat. no. 74050], Bayer Healthcare LLC-ADVIA, Tarrytown, New York, USA). Az amilázaktivitást 800 NE/l felett, a lipázaktivitást 900 NE/l felett tekintettük emelkedettnek.

Hasi ultrahangvizsgálattal hasnyálmirigy-gyulladást állapítottunk meg, ha a hasnyálmirigyben hypo- vagy hyperechogen területeket találtunk. A hasnyálmirigy esetenként megnagyobbodott és/vagy szabálytalan alakú volt. Gyakran tapasztaltuk a duodenum- és a gyomorfallal megvastagodását, a környező belekben a bélnyálkahártya gyulladására utaló elváltozást, illetve a közös epevezető kítágulását. Számos esetben hasüregi folyadék lokális, hasnyálmirigy körüli felhalmozódását észleltük. Ezeket azonban másodlagos elváltozásoknak tekintettük, és nem a hasnyálmirigy-gyulladás közvetlen bizonyítékaként (Manczur és Vörös,

2000, Nyland et al., 2002, Hecht és Henry, 2007, Penninck, 2008). Kétdimenziós hasüregi vizsgálatot 75 esetben végeztünk, 5–8 MHz-es mikrokonvex vizsgálófejjel. Azokat a kutyákat, amelyeknél nem végeztünk hasi ultrahangvizsgálatot vagy a vizsgálat eredménye negatív lett, csak akkor vettük be a tanulmányba, ha a klinikai és laboratóriumi elváltozásokon kívül kórbonctani és/vagy kórszövettani vizsgálat vagy laparotomia igazolta a betegségüket. Egy esetben citológiai vizsgálattal támasztottuk alá a kórjelzést. A mintát hasi ultrahangvizsgálat segítségével vettük a szerv gócos elváltozásából, vékonytű aspirációval. A hasnyálmirigy-gyulladás makroszkópos diagnózisát összesen 23/80 esetben állítottuk fel: kórbonctani vizsgálattal 10/80 esetben, diagnosztikai laparotomia során 13/80 esetben. A pancreatitis makroszkópos diagnózisát akkor mondtuk ki, ha a hasnyálmirigy duzzadt, ödémás és tömött tapintatú volt. Súlyos, heveny, vérzéses-elhalásos hasnyálmirigy-gyulladásban az előzőek mellett vérzéses területeket és szürkésfehér léziókat is találtunk a szerv állományában. Heveny, gennyes hasnyálmirigy-gyulladásban a hasnyálmirigy-lebények duzzadtak és sárgásak voltak (Charles, 2007). A kórbonctani vizsgálatokra a Kórbonctani és Igazságügyi Állatorvostani Tanszéken (SZIE-ÁOTK) került sor.

#### *Csoportosítás a nationale és a klinikai tünetek alapján*

A kutyákat 4 korcsoportra (< 1 év, 1–4 év, 5–9 év, ≥ 10 év) osztottuk, hasonlóan Hess és mtsai tanulmányához (1999). A testkondíciót (body condition score, BCS) 1-től 5-ig osztályoztuk. A BCS = 1–2 az alultáplált, a BCS = 3 az ideális, a BCS = 4–5 a túlsúlyos állapotot jelölte (Craig et al., 2000). A betegeket az általános állapotuk alapján jó-kielégítő és rossz-moribund csoportokra osztottuk. A kutyákat csoportosítottuk a kiszáradásuk mértéke alapján is; a betegek súlyosan (> 9–10%) vagy közepesen (6–8%) voltak kiszáradva, illetve nem mutatták a dehidráció jeleit (< 5%). A végbélben mért testhőmérséklet szerint 39,5°C felett lázat, 37,5°C alatt hypothermiát állapítottunk meg. A hasüregi fájdalmasságot szubjektív szempontok szerint értékeltük.

#### *A gyógykezelés előtti laboratóriumi vérvizsgálatok*

A felvételt követően (és a gyógykezelést megelőzően), 24 órán belül laboratóriumi vérvizsgálatot végeztünk. A teljes vérképet (n = 80) hematológiai automatával vizsgáltuk (Abacus Hematológiai Analizátor, Diatron Ltd., Budapest, Magyarország), és minden esetben

készítettünk vérkenetet is (Dia-Panoptic, Diagon Ltd., Budapest, Magyarország). A vérszérumbiokémiai paramétereit automata fotométerrel mértük (RX DAYTONA, Randox Laboratory Ltd., Crumlin, Észak Írország, Egyesült Királyság). Az amiláz- és a lipázaktivitáson kívül vizsgáltuk a vérszérumban a kreatinin ( $n = 78$ ), alanin-aminotranszferáz (ALT;  $n = 71$ ), alkalikus foszfatáz (ALP;  $n = 47$ ) és karbamid szintjét ( $n = 23$ ). A vércukorszintet ( $n = 69$ ) Bayer Glucometer Elite készülékkel ellenőriztük (Bayer Healthcare, Tarrytown, New York, USA). A D-dimer tesztet standard módszer szerint végeztük (Biomérieux BV, Boxtel, Hollandia). A sav-bázis paramétereiket és az elektrolitokat ( $n = 57$ ) Radiometer ABL 555 vérgázanalizátorral (Radiometer Medical, Copenhagen, Dánia) határoztuk meg, vénás vérből. A referenciaértékeket a klinika Klinikai Laboratóriuma (továbbiakban laboratórium) állapította meg.

### *A gyógykezelés és a kimenetel*

A betegeket a kortárs szakirodalmi javaslatoknak megfelelően, a szakma szabályai szerint gyógykezeltük (Vörös, 1999, Williams, 2000). A gyógykezelés főbb elemei a következők voltak: intravénás folyadékterápia, széles spektrumú antibiotikum-kúra, „semmit szájon át” elv szerinti „nulldiéta” a tünetektől függően 2–5 napig, amit béldiéta követett, hányáscsillapítás, fájdalomcsillapítás és  $H_2$ -receptor antagonisták alkalmazása.

A kutyákat az általános állapotuk alapján „javult” vagy „romlott” csoportba osztottuk a gyógykezelés végével. A „javult” csoport a javult állapotú vagy gyógyult betegeket tartalmazta, a „romlott” csoportba a változatlan vagy romlott állapotú egyedek, illetve az elhullott vagy a véglegesen elaltatott állatok tartoztak.

### *Statisztikai módszerek*

A kockázati tényezők elemzéséhez a nationale adatait használtuk fel. A fajta- és koreloszlást, valamint az ivarányot Pearson khi négyzet teszttel hasonlítottuk egy referencia csoporthoz. Az utóbbit olyan nem pancreatitiszes kutyák alkották, amelyeket ugyanebben az időszakban vizsgáltunk a klinikán. A tanulmányban egynél többször szereplő fajtánál kiszámítottuk az esélyhányadost (odds ratio, OR), és az esélyhányados 95%-os konfidencia intervallumát (confidence intervals, CI). A klinikai adatok, a laboratóriumi véreredmények, valamint a kimenetel közötti összefüggéseket khi négyzet teszttel és regresszió-analízissel

vizsgáltuk. A gyógykezelés hossza és a kimenetel közötti kapcsolat elemzésekor binomiális regresszió-analízist végeztünk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. Valamennyi statisztikai vizsgálatot az „R” statisztikai programmal végeztük (R Development Core Team, 2006).

## Eredmények

### *A vizsgált csoport jellemzői*

A klinikán 2000–2003 között összesen 1258 kórlapban, az összes betegünk ( $n = 36163$ ) 3,48%-ában, szerepelt a hasnyálmirigy-gyulladás feltételezett diagnózisa. Ebből mindössze 80 kutya teljesítette a vizsgálat valamennyi feltételét.

A betegek többsége (69%,  $n = 55$ ) jó-kielégítő állapotban, míg kisebb százalékban (31%,  $n = 25$ ) rossz-moribund állapotban érkezett a klinikára. A felvételkor tapasztalt általános állapot nem mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel ( $p = 0,1273$ ). Az elhullás 40%-os volt ( $n = 32$ ). A kimenetel megoszlását az **1. táblázat** tartalmazza.

**1. táblázat.** 80 kutya heveny hasnyálmirigy-gyulladásának kimenetele 2000–2003 között a Belgyógyászati Tanszék és Klinikán

	n	%
	elhullott	20
“romlott” csoport	véglegesen elaltatott	12
	romlott	1
	változatlan	1
“javult” csoport	46	57,5

Mindkét nem közel egyforma számú egyeddel képviselte magát, 42 hím (5 ivartalanított), és 38 nőstény (16 ivartalanított) kutya vett részt a tanulmányban. Mindkét nem ivartalanított egyedei nagyobb valószínűséggel betegedtek meg ( $p = 0,0005$ ) a nem ivartalanított társaikhoz képest.

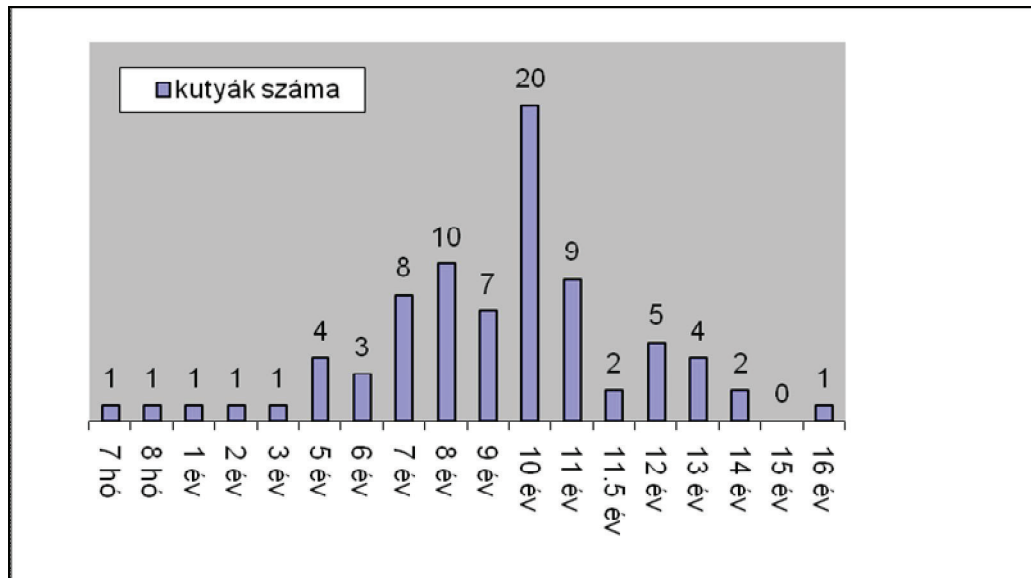
A betegek 26%-a (n = 21) keverék kutya volt. A leggyakrabban a következő fajták szerepeltek: tacsó (n = 10), uszkár (n = 7), cocker spániel (n = 6), a terrierek közül a yorkshire terrier (n = 4) és a foxterrier (n = 3), a nagytestű fajták közül a dobermann (n = 3) és az alaskai malamut (n = 3). Felmérésünkben a tacsó (p = 0,0006), az uszkár (p = 0,0004), a cocker spániel (p = 0,0015), a foxterrier (p = 0,0012), az alaskai malamut (p < 0,0001) és a lajka (p < 0,0001) gyakrabban fordult elő a referencia csoport fajtáinál. A tanulmányban szereplő fajtákat és a számított esélyhányadost a **2. táblázatban** foglalom össze.

**2. táblázat.** A heveny hasnyálmirigy-gyulladás fajta prediszpozíciója (n = 80)

<b>Fajta</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>OR</b>	<b>p-érték</b>
Keverék	21	26,25	1,13 (0,69-1,86)	0,6284
Tacsó	10	12,5	<b>3,19 (1,64-6,19)</b>	<b>0,0006</b>
Uszkár	7	8,75	<b>4,06 (1,86-8,84)</b>	<b>0,0004</b>
Cocker spániel	6	7,5	<b>3,86 (1,67-8,89)</b>	<b>0,0015</b>
Yorkshire terrier	4	5	2,18 (0,8-5,98)	0,1293
Foxterrier	3	3,75	<b>6,84 (2,14-21,85)</b>	<b>0,0012</b>
Alaskai malamut	3	3,75	<b>26,52 (8,1-86,79)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Dobermann	3	3,75	1,54 (0,49-4,89)	0,463
Bolognese	2	2,5	2,52 (0,62-10,3)	0,1979
Boxer	2	2,5	1,42 (0,38-5,78)	0,6273
Lajka	2	2,5	<b>99,01 (21,05-465,66)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Pekingi palotakutya	2	2,5	1,12 (0,27-4,56)	0,8758
Egyéb fajta	15	18,75	-	-

Az esélyhányados (odds ratio, OR) 95%-os konfidencia intervalluma zárójelben, a szignifikáns eltérést mutató esélyhányados kiemelve látható. Az “egyéb fajták” közé a kettőnél kevesebb egyed számláló fajták kerültek.

Az átlagéletkor kilenc év volt (7 hó – 16 év); a koreloszlás az **1. ábrán** látható. A hasnyálmirigy-gyulladás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a tíz évnél idősebb kutyákban ( $p < 0,0001$ ), és szignifikánsan ritkábban az öt évnél fiatalabbakban ( $p < 0,0001$ ).



**1. ábra.** 80 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutya koreloszlása

A vizsgálatban több elhízott állat vett részt (38,46%,  $n = 25$ , a 65 értékelt esetből), mint kórosan sovány (13,85%,  $n = 9$ ). A betegek majdnem fele ideális testkondíciójú volt (47,69%,  $n = 31$ ).

A betegség kimenetele és a nationale adatai között nem volt szignifikáns kapcsolat, azaz a fajta ( $p = 0,4453$ ), a kor ( $p = 0,2549$ ), az ivar ( $p = 0,8741$ ), az ivartalanítás ( $p = 0,8271$ ) és a testkondíció ( $p = 0,3013$ ) nem befolyásolta a túlélést.

#### *A klinikai tünetek, a társbetegségek és a szövődmények*

A legtöbb kutya egyidejűleg több tünetet is mutatott, melyek a hypothermia kivételével nem voltak szignifikáns összefüggésben a kimenetellel. Valamennyi hypothermiás állat ( $n = 5$ ) a „romlott” csoport tagja volt ( $p = 0,0413$ ). A klinikai tüneteket és a kapcsolatukat a kimenetellel a **3. táblázat** foglalja magában.

**3. táblázat.** A heveny hasnyálmirigy-gyulladás leggyakoribb tünetei és kapcsolatuk a kimenetellel (n = 80)

<b>Tünetek</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p-érték</b>
Hányás	73	91	0,8733
Anorexia	48	60	0,8895
Hasi fájdalom	43	53	0,8569
Dehidráció	34	42	0,8084
Polyuria / polydypsia	27	34	0,948
Hasmenés	22	27	0,4451
Neurológiai eltérések	21	26	0,9079
Haematemesis vagy melaena	18	23	0,2421
Tachypnoe / dyspnoe	18	23	0,1107
Láz	18	22	0,3754
Tachycardia / arrhythmia	16	20	0,5771
Anuria	7	9	0,2804
Hypothermia	5	6	<b>0,0413</b>
Icterus	5	6	0,241
Anaemia	4	5	1

A szignifikáns eltérés kiemelve látható.

A kutyák 70%-ának (n = 56) egyéb betegsége is volt, a legtöbbször cukorbetegséget állapítottunk meg (n = 29, 36%). Helyi szövődményt (pl. hasnyálmirigy-tályogot vagy extrahepaticus epeúti elzáródást) ritkán figyeltünk meg, míg sűrűbben tapasztaltunk szisztémás komplikációkat, pl. SIRS-t, MODS-t és disszeminált intravasculáris coagulációt (DIC). MODS-t diagnosztizáltunk, ha az alábbi szövődmények közül legalább kettő jelentkezett egyszerre: májkárosodás, vesekárosodás vagy akut respirációs distressz szindróma (acute respiratory distress syndrome, ARDS). A SIRS, a DIC, az ARDS és a MODS kritériumait a **4. táblázatban** mutatom be. A leggyakoribb társbetegségeket, valamint a helyi és szisztémás szövődményeket az **5. táblázat** tartalmazza.

**4. táblázat.** A szövődmények kritériumai a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában

<b>Szövődmény</b>	<b>Kritérium</b>
SIRS	Minimum két eltérés egyidejű jelenléte: légzésszám > 40/min, pulzusszám > 160/min, kóros rectalis testhőmérséklet (élettani 37,8 – 39,7°C), fehérvérsejtszám > 12 x 10 <sup>9</sup> /l, < 4000 x 10 <sup>9</sup> /l vagy > 10% stab
DIC	Coagulopathiára jellemző klinikai tünetek, thrombocytopenia (PLT < 200 x 10 <sup>9</sup> /l), D-dimer teszt pozitív
MODS	Minimum két szövődmény egyidejű jelenléte: májkárosodás, vesekárosodás vagy ARDS
Májkárosodás	ALT vagy ALP > 2,5-szeres emelkedése (ALT > 150 NE/l, ALP > 700 NE/l)
Vesekárosodás	Anuria vagy kreatinin > 1,5-szeres emelkedése (kreatinin > 210 µmol/l), és hematokrit < 0,55
ARDS	Nem szív eredetű tüdőviznyő: súlyos dyspnoe, sercegő légzési hangok, és/vagy kóros kiegészítő vizsgálati eredmények

A biokémiai paramétereket vérszérumból mértük. A SIRS és a MODS kritériumait Purvis és Kirby (1994) alapján; az ARDS kritériumait DeClue (2010) alapján; a máj- és a vesekárosodás kritériumait Mansfield et al. (2008) alapján állapítottuk meg.

**5. táblázat.** Társbetegségek, helyi és szisztémás szövődmények a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában (n = 80)

<b>Társbetegségek</b>	<b>n</b>	<b>Romlott</b>	<b>Javult</b>
Diabetes mellitus	29	14	15
Hepatopathia	17	9	8
Hyperadrenocorticismus	8	4	4
Babesiosis	6	4	2
Endocardiosis	5	1	4
Gastrointestinalis megbetegedés	4	1	3
Hypothyreosis	3	0	3
<b>Helyi szövődmény</b>			
Hasnyálmirigyfátyog	3	3	0
Epeúti elzáródás	2	1	1
<b>Szisztémás szövődmény</b>			
SIRS	30	15	15
MODS	25	15	10
DIC	3	3	0



### A gyógykezelés előtti vérvizsgálati eredmények

A laboratóriumi vérvizsgálati eredményeket (vércukor, ALT, ALP, kreatinin, savbázis vizsgálat, összfehérvérsejtszám), valamint kapcsolatukat a kimenetellel a **6. táblázatban** foglalom össze. Nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a „javult” és a „romlott” csoport között a vércukor ( $p = 0,8218$ ), a májenzimek ( $p = 0,798$ ), a kreatinin ( $p = 0,1275$ ) és a fehérvérsejtszám ( $p = 0,4319$ ) tekintetében. A kutyák elhullásának esélye 50% felett volt négyszeres ALT- ( $> 240$  NE/l), 6,4-szeres ALP- ( $> 1775$  NE/l) és 2,3-szoros kreatinin- ( $> 320$   $\mu\text{mol/l}$ ) értékek mellett, a binomiális regresszió-analízis alapján. Az elhullás valószínűsége meghaladta a 75%-ot nyolcszoros ALT- és 4,5-szeres kreatininkoncentrációnál. A metabolikus acidosis egyértelműen rontotta a túlélés esélyeit ( $p = 0,0063$ ).

**6. táblázat.** Klinikopatológiai eltérések és kapcsolatuk a kimenetellel a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában ( $n = 80$ )

Eltérés	Kritérium	n	%	p-érték
Súlyos hyperglykaemia	Glükóz $> 13$ mmol/l	28/69	41	0,8218
Emelkedett májenzimek	ALT $> 60$ NE/l or ALP $> 140$ NE/l	68/77	88	0,798
Emelkedett veseparaméter	Kreatinin $> 140$ $\mu\text{mol/l}$	43/78	55	0,1275
Metabolikus acidosis	pH $< 7,35$ és ABE $< -3,5$ vagy HCO <sub>3</sub> $< 20$ mmol/l	30/52	58	<b>0,0063</b>
Leukocytosis és/vagy balra tolódás	fehérvérsejtszám $> 15 \times 10^9$ sejt és / vagy $> 10\%$ stab neutrophilok	73/80	91	0,4319

A szignifikáns eltérés kiemelve látható.

### Ultrahangvizsgálat

Hasi ultrahangvizsgálattal 68/75 esetben diagnosztizáltunk hasnyálmirigy-gyulladást. A hasnyálmirigy-gyulladásán kívül sokszor megállapítottuk más szervek elváltozásait is. A leggyakrabban hepatomegáliát ( $n = 6$ ), hyperechogen májat ( $n = 44$ ), cholestasist ( $n = 12$ ), fokozott echogenitású vesekérget ( $n = 16$ ), hashártyagyulladást ( $n = 7$ ), mellékvesekéreg hypertrophiát ( $n = 7$ ) és splenomegáliát ( $n = 4$ ) tapasztaltunk. Nem találtunk a pancreatitisen kívül egyéb elváltozást 15 esetben.

## Gyógykezelés

Az átlagos gyógykezelési idő a „romlott” csoportban rövidebb ( $5 \pm 3,7$  nap; 1–12 nap), míg a „javultak” csoportjában hosszabb ( $9,3 \pm 3,7$  nap; 3–16 nap) volt. Binomiális regresszió-analízissel a gyógykezelés hosszában szignifikáns különbség volt a „romlottak” és a „javultak” csoportja között ( $p = 0,0015$ ). Az alkalmazott gyógyszereket a **7. táblázat** tartalmazza.

**7. táblázat.** A kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásának gyógykezelésekor alkalmazott gyógyszerek

Gyógykezelés	Esetszám
Intravénás infúzió	
krisztalloid	80
kolloid	7
plazma	5
Antibiotikum (amoxicillin + klavulánsav, enrofloxacin)	78
Fájdalomcsillapítás (metamizol, ketoprofen)	61
Hányáscsillapítás (metoklopramid, tietilperazin)	70
H <sub>2</sub> -receptor antagonisták (cimetidin, famotidin)	78
Inzulin	29
Vitamin B	56
Furoszemid	25
Metilprednizolon	7
Imidokarb	7
Heparin	6

A leggyakrabban használt gyógyszerek zárójelben láthatók.

## Megbeszélés

A hasnyálmirigy-gyulladás kórjelzése gyakran ütközik nehézségekbe. A kórszövettani vizsgálat ideális ugyan a pontos diagnózishoz, szövettani mintavételre azonban ritkán kerül sor a betegek életében. Ezért a morfológiai diagnózist hasi ultrahangvizsgálattal támasztottuk alá azokban az esetekben, ahol nem végeztünk laparotomiát, és hasnyálmirigy-biopsziára sem volt lehetőség. A klinikai tüneteken és a morfológiai diagnózison kívül a pancreatitisre utaló vérvizsgálati lelet (a vérszérum emelkedett amiláz- vagy lipázaktivitása) is része volt annak a feltételrendszernek, amelyet az esetek kiválasztására dolgoztunk ki. Jelenleg a cPLI a legérzékenyebb (82%) és legspecifikusabb teszt (96%) ugyan (Steiner, 2003), a vizsgálat idején azonban még sem ez, sem az ebből később kifejlesztett Spec cPL nem volt kereskedelmi forgalomban.

### *A vizsgált csoport jellegzetességei*

A hasnyálmirigy-gyulladás viszonylag gyakori betegség ugyan, valós előfordulási gyakoriságáról azonban kevés az adat. Egy post mortem vizsgálatban, melyet 9342 kutya bevonásával végeztek, 1,7%-ban találtak kóros elváltozásokat a hasnyálmirigyben (Hänichen és Minkus, 1990). Feltehetően a betegség ennél sűrűbben fordul elő, mivel a legtöbb, enyhe hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő kutya néhány nap alatt felépül. A klinikánkon 2000–2003 között 1258 kórlapban szerepelt a pancreatitis feltételezett diagnózisa; ami az összes eset 3,48%-a volt. A szigorú és komplex kritériumok miatt azonban mindössze 80 kutya felelt meg a vizsgálat feltételeinek.

A korábbi tanulmányok 27–42% közötti mortalitásról számolnak be (Ruaux és Atwell, 1998a). A vizsgálatunkban a viszonylag magas arányú elhullás (40%) annak köszönhető, hogy referáló klinika lévén gyakran kritikus állapotú betegeket kezeltünk, valamint a tanulmány szigorú feltételrendszere is a súlyosabb betegek kiválasztásához vezetett. Ez egyben a munkánk hiányossága is, mert a kevés enyhe eset tanulmányozásával vizsgálatunk kevésbé tükrözi az általános állatorvosi gyakorlatot. Euthanasiát döntően a kilátástalan prognózis miatt hajtottunk végre, és nem a gyógykezelés anyagi feltételeinek hiánya miatt. Ily módon az euthanasia valószínűleg nem befolyásolta tévesen a kimenetelt.

A véglegesen elaltatott betegek is a „romlottak” csoportjába kerültek.

A vizsgálatunkban a felvételi általános állapot és a túlélés között nem találtunk szignifikáns összefüggést, tehát az általános állapot szubjektív értékelése nem volt alkalmas a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságának megítélésére. A betegség kimenetele nemcsak a gyulladás mértékétől és a hasnyálmirigy-enzimek aktiválódásától függ, hanem a szövődmények súlyosságától is. Mivel életveszélyes komplikációk (pl. ARDS, DIC, szepszis, peritonitis, extrahepaticus epeúti elzáródás) a kezdetben kielégítő állapotú betegben is kialakulhatnak, ezért a betegség súlyosságának tárgyilagos megítéléséhez a gyulladás mértékét és a szövődményeket gyorsan és precízen kimutató klinikai és laboratóriumi paraméterekre van szükség.

A fajta, a kor, az ivartalanítás és a testkondíció kockázati szerepét számos szerző vizsgálta (Cook et al., 1993; Ruaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999, Mansfield et al., 2003). A kutatásunkban a tíz évnél idősebb kutyák és az ivartalanított állatok mutattak fokozott hajlamot a betegsége. Ez a megállapításunk egyezik más kutatások eredményeivel. A szakirodalom az ivareloszlással kapcsolatban nem egységes; míg néhány korábbi tanulmány arra mutat rá, hogy a nőstényekben (Cook et al., 1993) és az ivartalanított nőstényekben (Hess et al., 1999) gyakrabban alakul ki a hasnyálmirigy-gyulladás, addig Ruaux és Atwell tanulmányához (1998a) hasonlóan mi sem találtunk ivari predispozíciót. Korábbi vizsgálatok gyakran említik hasnyálmirigy-gyulladásra hajlamos fajtaként a törpe schnauzert, a törpe uszkárt, a yorkshire terriert és a cocker spánielt (Cook et al., 1993, Ruaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999, Watson és Bunch, 2009, Steiner, 2010). A jelen kutatás során a korábbi tanulmányokban is említett uszkáron, cocker spánielen és foxterrieren kívül a tacsókban és a szánhúzó fajtákban (lajka, alaszcai malamut) is fokozott hajlamot tapasztaltunk a betegség kialakulására. A szánhúzó fajták predispozícióját ritkán említi meg a szakirodalom, Ausztráliában tapasztaltak még hasonlókat (Watson és Bunch, 2009). Míg a legtöbb szakirodalom betegsége hajlamos fajtaként említi a törpe schnauzert, addig a mi felmérésünkben ez a fajta egyáltalán nem szerepelt a betegcsoportban. A fajtahajlam genetikai hátteret sejtet, ezért úgy véljük, hogy a fajtapredispozícióban tapasztalt földrajzi különbségek az eltérő genetikai állományból adódhatnak.

A betegcsoportban az elhízott kutyák aránya 38,5% volt. Az elhízás gyakoriságával kapcsolatos észrevételeink hasonlóak ugyan a korábbi tanulmányokéhoz (Riaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999), de megállapításunkat pontos statisztikai számításokkal nem

támasztottuk alá, mert nincs adatunk a magyarországi kutyák elhízására vonatkozóan. Eredményeinket egy obesitas gyakoriságát vizsgáló USA tanulmány adataival tudtuk összevetni, amelyben az elhízás mértéke hasonló volt (34%) a vizsgált kutyapopulációban (Lund et al., 2006). Mivel az ivartalanított állatok gyakrabban híznak el a társaiknál, az ivartalanítás és a hasnyálmirigy-gyulladás közötti szoros összefüggés esetleg az ivartalanított állatok obesitasra való hajlamával magyarázható. Elhízott betegekben ugyanis a gyakrabban előforduló hyperlipidaemia és endokrin megbetegedések (diabetes mellitus, hypothyreosis, hyperadrenocorticismus) pancreatitisre hajlamosítanak.

A vizsgálatunkban a nationale adatai (fajta, kor, ivar, ivartalanítás, testkondíció) nem mutattak szoros korrelációt a túléléssel, tehát a betegség súlyossága a nationale segítségével nem jósolható meg.

#### *A klinikai tünetek, a szövődmények és a társbetegségek*

A vizsgálati csoportban a leggyakrabban hányás, étvágytalanság és hasi fájdalom jelentkezett. Ezeken kívül a legtöbb kutya számos egyéb tünetet is mutatott egyidejűleg (**3. táblázat**). Habár ezek a tünetek a fontos, vitális szervek károsodott működésével hozhatóak összefüggésbe, statisztikai vizsgálataink mégsem igazolták prognosztikai értéküket. A tanulmányunkban csak a súlyos sokk egyik jellemző tünete, a hypothermia mutatott szoros, negatív kapcsolatot a kimenetellel.

A klinikai tünetek közvetlenül a hasnyálmirigy gyulladása miatt vagy a szisztémás hatásoknak (SIRS) köszönhetően alakulnak ki. A SIRS gyakori következménye a súlyos hasnyálmirigy-gyulladásnak (Purvis és Kirby, 1994, DeClue, 2010). A vizsgálatunkban a SIRS kritériumainak megfelelt kutyák (37,5%) állapota részben romlott, részben javult (50–50%), ezért a SIRS vizsgálata nem volt alkalmas a súlyosság megítélésére. Ugyanakkor a SIRS következtében kialakult súlyos DIC negatív kapcsolatban volt a kimenetellel, mert mindhárom DIC-es beteg elpusztult. A DIC és a SIRS sokszervi elégtelenséghez (MODS), azaz több vitális szerv egyidejű elégtelen működéséhez vezethet (Purvis és Kirby, 1994). A tanulmányunkban a MODS három leggyakoribb megjelenését, a vesekárosodást, a májkárosodást és az ARDS-t vizsgáltuk. A MODS kritériumait teljesítő betegek többsége, 60%-a (15/25) tartozott ugyan a „romlott” csoportba, de eloszlásuk a „romlottak” és a „javultak” között nem volt szignifikáns ( $p = 0,1932$ ). Ezek az eredmények alátámasztják azt a

hipotézist, hogy a hasnyálmirigy-gyulladás kimenetelét egyéb komplikációk – pl. gastrointestinalis zavar, hiányos tápláltság, szívelégtelenség – is számottevően befolyásolhatják, ezért a súlyosság megítélésénél ezeket is vizsgálni kell (Mansfield et al., 2008).

A társbetegségek előfordulása viszonylag gyakori, különösen a súlyos esetekben. A vizsgálati csoportban a leggyakoribb endokrin társbetegség a diabetes mellitus volt (n = 29, 36%). A betegséget 13 kutyában már korábban diagnosztizálták. További 13 kutya valószínű, hogy már cukorbeteg volt a pancreatitis kialakulása előtt, mivel a tulajdonosok a felvétel előtt már tíz napot meghaladóan észlelték kutyájuk fokozott vízfogyasztását és vizeletét. További három, tartósan súlyos hyperglykaemiás betegnél semmilyen tünet sem utalt a korábban kialakult cukorbetegsége, ezért ezekben az állatokban a cukorbetegség a pancreatitis következtében is kialakulhatott. Ezen kívül átmeneti és enyhe hyperglykaemiát figyeltünk meg három másik kutyában.

A gyomor és bélrendszer elhúzódó gyulladása, a babesiosis, valamint az epilepszia elleni gyógyszerek is felelőssé tehetőek a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásában (Hess et al., 1999, Mohr et al., 2000). Ezeket a betegségeket többször, a babesiosist 6/80 esetben, diagnosztizáltunk a betegcsoportban. Nemrégiben egy tanulmányban a hasnyálmirigy-gyulladást a babesiosis viszonylag gyakori szövődményeként írták le (Máthé et al., 2006).

#### *A gyógykezelés előtti vérvizsgálatok*

A biokémiai paraméterek és a vérképvizsgálat eredménye nem mutattak szoros összefüggést a túléléssel. Mindazonáltal az ALT és a kreatinin mérésének szerepe lehet a kórjóslat megítélésénél, mivel jelentős emelkedésük (nyolcszoros ALT és 4,5-szeres kreatinin) arra utalt, hogy az elhullás valószínűsége nagy, meghaladja a 75%-ot. A vizsgálatunkban a metabolikus acidosis – mely kialakulhat diabeteses ketoacidosis, laktát acidosis vagy veseelégtelenség miatt – kedvezőtlen prognosztikai jel volt.

#### *Hasi ultrahangvizsgálat*

A hasi ultrahangvizsgálat fontos és megbízható vizsgálati módszer a hasnyálmirigy-gyulladásban és az egyéb gastrointestinalis megbetegedésekben (Manczur és Vörös, 2000).

Az ultrahangvizsgálat diagnosztikai értéke, köszönhetően a javuló technikai feltételeknek és bővülő szakmai ismereteknek, sokat fejlődött az elmúlt évtizedekben (Steiner, 2010). Míg Hess és mtsai tanulmányukban (1998) a módszer érzékenységét 68%-osnak találták a pancreatitis kórjelzésében, addig saját, korábbi vizsgálataink szerint, a hasi ultrahangvizsgálat érzékenysége eléri a 87%-ot. A kutatásunkban az ultrahangvizsgálatnak fontos szerepe volt azon szervek morfológiai megítélésében is (pl. máj, epeutak, vesék), amelyek elváltozása a hasnyálmirigy-gyulladás helyi vagy szisztémás hatása miatt alakult ki.

### *Gyógykezelés*

Intravénás infúziós kezelésben részesült a vizsgálati csoport valamennyi egyede (**7. táblázat**). Az intenzív folyadékterápia a súlyos hasnyálmirigy-gyulladás sikeres gyógykezelésének lényeges feltétele (Steiner, 2010). Az infúziós kezelés során a beteg rehidrációján és az anyagcsere folyamatokhoz nélkülözhetetlen fenntartó folyadék biztosításán túl alapvetően fontos a szöveti perfúzió gyors helyreállítása. A tripszin korai aktiválódása, valamint a citokinek (pl. tumor nekrosis faktor alfa, TNF- $\alpha$ , interleukin-1, IL-1) és egyéb gyulladásos mediátorok (pl. thrombocytá aktiváló faktor: platelet activating factor, PAF) nagy mennyiségű felszabadulása következtében kialakuló gyulladásos folyamatok ugyanis jelentősen károsítják a szerv mikrocirkulációját. A csökkent perfúzió a pancreasban ischaemiát, majd progrediáló necrosist vált ki, ami táptalaját képezi a további gyulladásos folyamatoknak (Ruaux, 2000). A szöveti keringés hatékony helyreállítására leginkább a nagy molekulatömegű plazmaexpanderek, a kolloidok alkalmasak. Használatuk különösen indokolt SIRS esetén, hypovolaemiás sokkban, valamint a szepszissel kísért pancreatitisben, amikor jelentősen nő a véregek falának permeabilitása. A folyadékterápia megtervezésekor szem előtt kell tartanunk a sav-bázis háztartás, illetve az ionegyensúly esetleges károsodását: jobbra metabolikus acidosis és hypokalaemia, hypochloraemia, hyponatraemia, alkalmanként hypo- vagy hypercalcaemia alakul ki. A vizsgálati csoport öt egyedének adtunk friss, fagyasztott plazmát, amivel nemcsak az oncoticus nyomásviszonyok állíthatók helyre, hanem antiproteázok (pl.  $\alpha$ -1-antitripszin,  $\alpha$ -2 makroglobulin) is beadhatók. Az antiproteázok kötik meg a vérkeringésbe jutott proteázokat, megfogyásukat követően a betegek, a szabadon maradt proteázok káros hatásai miatt, gyorsan elpusztulnak. A friss, fagyasztott plazma koagulációs faktorokat (pl. antitrombin III-t) is tartalmaz, amelyek pótlása különösen fontos a SIRS és a szepszis következtében kialakuló DIC esetén (Steiner, 2010).

Az intenzív infúziós kezelés javaslatán kívül a hasnyálmirigy-gyulladás terápiás irányelvei számottevően változtak az utóbbi évtizedekben a táplálást, a fájdalomcsillapítást, a hányáscsillapítást és az antibiotikumok használatát tekintve, mind a humán mind az állatorvosi medicinában (Mansfield, 2007, Steiner, 2010). Korábban a pancreatitisesek betegek több napig tartó éheztetését javasolták a hasnyálmirigy emésztőenzim termelésének, így az önemésztődés folyamatának csökkentése érdekében (Vörös, 1999). Az újabb kutatási eredmények azonban arra mutatnak rá, hogy már a két napon túli éheztetés is, főleg súlyos esetekben, nagyon káros (Watson és Bunch, 2009). Minél súlyosabb a hasnyálmirigy-gyulladás, annál intenzívebben zajlanak a katabolikus folyamatok, amelyek azután könnyen malnutritiót okoznak. A bélhámsejtek jelentősen csökkent tápanyagfelvétele a bélnyálkahártya épségének sérüléséhez vezet, ami lehetővé teszi a bélbaktériumok és bomlástermékeik vérkeringésbe jutását. Ennek következtében életet veszélyeztető szövődmények, SIRS, endotoxaemia, septikaemia és DIC alakulnak ki (Remillard et al., 2000, Qin et al., 2002). Az enterális táplálás és a hasnyálmirigy „nyugalomban tartása” egyidejűleg tápszondán keresztüli jejunális táplálással valósítható meg (Bodoky et al., 1991, Qin et al., 2007). A vizsgálati csoportban a betegeknek a tünetektől függően 2–5 napig nem adtunk enni, ezt követően a kutyák fokozatosan növekvő mennyiségben béldiétás eleséget kaptak szájon át. Tápszondán keresztüli táplálást egy esetben sem alkalmaztunk.

A felmérésünk idején gyakran adtunk a betegeknek nemszteroid gyulladáscsökkentőket (**7. táblázat**). Az újabb terápiás javaslatok szerint ezek használatát azonban kerülni kell a pancreatitisesek betegekben a jó gyulladáscsillapító hatásuk ellenére, a potenciális gyomor- és nyombélfekélyt okozó, valamint a macrophagok működését csökkentő hatásuk miatt. Szintén nem javasolt alkalmazásuk hipotenzív sokkban, mert a vese működésének károsodását okozhatják (Watson és Bunch, 2009). Újabban a fájdalomcsillapításra elsősorban az opiátszármazékok injekciós készítményeit használjuk a hasnyálmirigy-gyulladásban, így a leggyakrabban alkalmazott gyógyszer a butorfanol, a fentanil és a morfin, továbbá egyes országokban használnak még buprenorfin és meperidint is. Nem kielégítő fájdalomcsillapítás esetén a fentanilt tartalmazó infúzió kiegészíthető ketaminnal és lidokainnal (Watson és Bunch, 2009, Steiner, 2010).

Hányáscsillapításra a betegeknek gyakran adtunk metoklopramidot (**7. táblázat**). Előnye, hogy prokinetikus hatású, azaz segíti a gyomor-bél motilitást, ami jótékony hatású lehet a paralyticus ileusban szenvedő hasnyálmirigy-gyulladásos ebekben. Újabban, egyesek szerint, a metoklopramid kerülendő, mert dopamin antagonistá révén csökkenti a splanchnicus



keringést (Mansfield, 2007, Watson és Bunch, 2009, Steiner, 2010). Jelenleg a hasnyálmirigy-gyulladásos kutyáknak leginkább az NK-1-receptor antagonistá maropitantot javasolják, mivel erős centrális és perifériás antiemetikus hatása van, mellékhatásai pedig nem számottevőek (Mansfield, 2007, Watson és Bunch, 2009, Steiner, 2010).

Valamennyi kutyát – két eset kivételével – antibiotikum kúrában részesítettünk (**7. táblázat**). Manapság azonban úgy vélik, hogy az antibiotikumok rutinszerű használata – főleg enyhe esetben – nem indokolt, mivel az elhalt pancreas szövetek bakteriális felülfertőződése, az emberekkel ellentétben, kutyákban ritka (Mansfield et al., 2008). A másodlagos fertőzés és a szepszis kockázata a korán megkezdett enterális táplálás segítségével antibiotikum használata nélkül is csökkenthető, a bélfalán keresztüli bakteriális transzlokáció lehetőségének minimalizálása miatt (Mansfield, 2007). A széles spektrumú antibiotikumok parenterális használata akkor helyes, ha SIRS, illetve szeptikus komplikáció alakult ki.

Az enterális táplálás kivételével ugyanakkor kevés – klinikai tanulmányokkal alátámasztott – bizonyíték van arra, hogy az új terápiás javaslatok jelentősen eredményesebbek lennének a korábbiaknál (Mansfield, 2007). Ismereteink szerint az új gyógykezelési protokollok sem javították meghatározó mértékben a túlélést, ezért úgy gondoljuk, hogy ezen változásoknak nincs jelentős hatása az eredményeinkre.

## **Következtetések**

Összegezve megállapítható, hogy az uszkárokon, cocker spánieken és a terriereken kívül Magyarországon egyéb fajták, a tacsók és a szánhúzó kutyák (alaszakai malamut, lajka) is hajlamosabbak a hasnyálmirigy-gyulladásra. A vizsgálatunkban a hypothermia és a metabolikus acidosis szignifikáns összefüggést mutatott a kimenetellel, ezért hasznosnak tartanánk a Mansfield és mtsai (2008) által kidolgozott klinikai súlyossági rendszer kiegészítését a testhőmérséklet vizsgálatával és a vér sav-bázis egyensúlyának elemzésével.

## A C-REAKTÍV PROTEIN ÉS A TIROXIN PROGNOZTIKAI ÉRTÉKE A HEVENY HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁSOS KUTYÁKBAN

*A fejezet alapjául szolgáló beszámoló:*

Pápa, K., Máthé, Á., Psáder, R., Abonyi-Tóth, Zs., Szenes, K., Vörös, K., Sterczer, Á. (2010): C-reactive protein és a thyroxin prognosztikai értéke akut pancreatitisben megbetegedett kutyákban. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerstan*

### **Bevezetés**

A hasnyálmirigy-gyulladás kórlefolyása kutyákban nagyon változatos. Ismert a hasnyálmirigy-gyulladás heveny és idült formája, valamint a visszatérő, rekurrens változata is. A tünetek átfedései miatt ezeket a kórformákat esetenként nehéz megkülönböztetni a fizikális vizsgálat során (Steiner, 2010). A pancreatitis klinikai tünetei sokfélék lehetnek és nem specifikusak. A leggyakrabban hányás, epigastriális fájdalom, levertség, dehidráció és anorexia jellemzik, de a súlyosságtól és a szövődmények kialakulásától függően láz, hasmenés, icterus, fokozott vízfogyasztás, fokozott vizeletmennyiség, nehézlégzés, anuria és vérzékenység is jelentkezhethet, sőt neurológiai tünetek is előfordulhatnak (Watson és Bunch, 2009). A betegség súlyossága – a szubklinikai megbetegedéstől, a súlyos klinikai tünetekben megnyilvánuló, helyi és szisztémás szövődményekkel, gyakran elhullással járó kórformáig – széles körben változhat. A betegség súlyosságának gyors megállapítása, valamint az életet veszélyeztető szövődmények időben történő előrejelzése nagyon fontos a késedelem nélküli, megfelelő gyógykezelés megkezdéséhez (Cook et al., 1993, Ruaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999). Az olyan egyszerűen vizsgálható tényezők, mint a felvételtől általános állapot és a rutin laboratóriumi paraméterek ugyanakkor gyakran nem korrelálnak a kimenetellel. Az állatorvosok körében ezért joggal merült fel az igény egy könnyen és gyorsan felállítható prognosztikai mutató megalkotására. Az ideális laboratóriumi paraméter a betegség súlyosságával arányosan változik, egyszerűen és olcsón mérhető, széles körben elérhető, és 48 órán belül értékelhető (Holm et al., 2003).

A bővülő kórélettani ismeretekkel párhuzamosan a kutatók egyre több olyan markert fedeztek fel, amelyek alkalmasak lehetnek a betegség súlyosságának meghatározására. A heveny hasnyálmirigy-gyulladás kezdetén a tripszin intracelluláris felszabadulása az acinaris sejtek súlyos károsodásához, és a komplement rendszer következményes aktiválódásához vezet, melynek során komplementek (pl. C3a és C5a) termelődnek. Ezen kívül, az acinaris sejtek károsodása következtében, nagy mennyiségben képződnek citokinek (pl. TNF- $\alpha$ , interleukin-1, IL-1) és egyéb gyulladáshoz vezető mediátorok (pl. PAF). A proinflammatorikus folyamatok hatására neutrophil sejtek és macrophagok áramlanak a károsodott szövetbe, ami további TNF- $\alpha$ , IL-1, PAF, valamint nitrogén-monoxid felszabadulást okoz a helyszínen és a véráramban. A nagy mennyiségben képződő tripszin aktiválja a többi, katalitikusan rendkívül aktív pancreas enzimet, ami jelentősen fokozza a szerv károsodását. A helyi gyulladáshoz vezető folyamatok kiterjednek az egész szervezetre (SIRS), ami végül sokszervi elégtelenséghez (MODS) vezet (Ruauux, 2000).

A heveny hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságának markerei két csoportra oszthatók: tripszinogén aktivációs markerek és a gyulladás markerei.

A tripszinogén aktivációs markerek maximális mennyiségben 1–2 napon belül mérhetők a vérben, ezt követően koncentrációjuk – a vese kiválasztó működése következtében – gyorsan csökken. A tripszinogén és a tripszin vérben mérhető koncentrációja nincs arányban a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosságával spontán megbetegedett állatokban, prognosztikai értékük tehát nincs (Ruauux és Atwell, 1999, Ruauux 2003, Mansfield et al., 2003). A tripszinogén aktivációs peptid (TAP) kimutatásával jobb eredményeket értek el. A TAP a tripszinogén-tripszin átalakuláskor képződő kis molekulatömegű fehérje, élettani esetben a vékonybélben az enterokináz enzim hatására. Hasnyálmirigy-gyulladásban a tripszinogén korai aktiválódása következtében a TAP azonban nem a belekben, hanem magában a hasnyálmirigyben képződik, és onnan a hasüregbe, a plazmába, végül a vizeletbe választódik ki. A vizelet és a vérplazma TAP koncentrációjának mérése csak a súlyos, necroticus pancreatitisben használható a kórjóslat megítélésére, enyhe esetekben ugyanis nem mindig mutatható ki, elsősorban a rövid felezési ideje miatt (Mansfield és Jones, 2000, Mansfield et al., 2003).

A gyulladáshoz vezető markerek közül a CRP kedvelt és gyakran alkalmazott prognosztikai mutató az emberek heveny hasnyálmirigy-gyulladásában, mivel a többi akut fázis fehérjéhez képest olcsóbban és gyorsabban vizsgálható, érzékenyebb paraméter. Hátránya, hogy nem

specifikus, koncentrációja megemelkedik a vérben bármilyen eredetű szövetkárosodás esetén a gyulladós citokinek (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ) stimuláló hatására. Gondot okozhat továbbá, hogy a pancreatitis súlyosságának korai megítélésére nem alkalmas, mivel koncentrációja a tünetek kezdetét követő 48 óra múlva éri el a maximumot a vérplazmában (Ignjatovic et al., 2004).

A CRP prognosztikai értékét a kutyák különböző megbetegedéseiben is számos tanulmányban vizsgálták már (Nakamura et al., 2008, Gebhardt et al. 2009), ugyanakkor a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában betöltött prognosztikai szerepével kapcsolatban kevés és ellentmondásos adat áll rendelkezésre. Holm és munkatársai (2004) akut pancreatitis kutyákat vizsgáló tanulmányukban minden esetben a referencia tartománynál magasabb CRP-értékeket mértek, ami megegyezik számos más, heveny és idült betegségek esetében tapasztaltakkal. Egy kis esetszámú ( $n = 14$ ) tanulmány szerint a CRP vizsgálata alkalmas a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában az enyhe és a súlyos esetek elkülönítésére (Spillmann et al., 2002). Egy másik, szintén kevés esettel ( $n = 12$ ) foglalkozó vizsgálatban a szerzők nem tapasztaltak statisztikai összefüggést a CRP-koncentráció és a kimenetel között. Ugyanakkor szignifikáns különbséget találtak a későbbi túlélő és elhullott állatok CRP-értékei között, ha azt a klinikai tünetek kialakulása után legfeljebb két napon belül megmérték (Mansfield et al., 2008).

A citokinek közül a TNF- $\alpha$ , az IL-6 és az IL-8 12–24 órán belül mért koncentrációja ugyan jól tükrözi a gyulladós betegségek, így a heveny pancreatitis súlyosságát is, vizsgálatuk azonban bonyolult, speciális labormethodikai eljárásokat igényel, ezért a gyakorlatban nem terjedtek el (Holm et al., 2003). Egy tanulmány, mely 60, heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyát vizsgált, a TNF- $\alpha$  prognosztikai értékét nem találta jónak (Ruau et al., 1999).

Az érdeklődésünk középpontjában a CRP-n kívül egy másik, könnyen, gyorsan és gazdaságosan mérhető, de kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában korábban még nem vizsgált laboratóriumi paraméter, a tiroxin prognosztikai szerepének tanulmányozása állt.

A pajzsmirigyhormonok koncentrációváltozása a vérben nem pajzsmirigy eredetű betegségek hatására (non-thyroidal illness, NTI) jól ismert jelenség embereknél (Lechan, 2008, Bello et al., 2010, Aytug et al., 2011). Az euthyroid betegség szindrómaként (euthyroid sick syndrome, ESS) is említett kórkép elnevezése arra utal, hogy a betegek klinikailag

euthyroidok, a pajzsmirigyhormonszint változása ellenére sem észlelhetők rajtuk a hypo-, illetve a hyperthyreosis tünetei.

Az emberekben a pajzsmirigyhormonok közül általában a trijód-tironin ( $T_3$ ), ritkábban a tiroxin ( $T_4$ ), és esetenként a thyreoidea stimuláló hormon (TSH) koncentrációja csökken a vérszérumban az NTI során, illetve egyes gyógyszerek adásakor (Aytug et al., 2011, Bello et al., 2010). Ilyenkor több, különböző folyamat vezethet a pajzsmirigyhormonszint változásokhoz, ugyanis a hypothalamus-hypophysis-pajzsmirigy-periféria tengelyen belül egyaránt változhat a pajzsmirigyhormonok termelése, a szekréciója, a szállítása és a metabolizmusa is. NTI-ben a pajzsmirigyhormonok és a szállítófehérjék (pl. thyroxine-binding globulin: TBG, transztiretin, albumin) közötti kötés megváltozhat a fehérjekoncentráció, vagy a fehérjékhez való affinitás csökkenése miatt, továbbá akadályozhatják a kötést keringő inhibitorok is. Mérséklődhet továbbá a  $T_4$ - $T_3$  átalakulás, elsősorban az 5'-dejináz aktivitásának gátlása miatt, valamint csökkenhet a sejtek  $T_3$  és  $T_4$  felvétele is (Aytug et al., 2011). A tiroxin koncentrációja csökken a vérben a citokinek (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) és az endotoxinok hatására is (Panciera et al., 1995, Bartalena et al., 1998, Panciera et al., 2003). Az ESS-ra jellemző hormonszint-változások akár néhány óra alatt bekövetkezhetnek, a gyógyulás után azonban teljes mértékben reverzibilisek.

Embereknél megfigyelték ezeket a változásokat gastrointestinalis, cardiovascularis, respiratoricus, daganatos és hormonális megbetegedésekben, valamint gyulladásos folyamatok, súlyos metabolikus eltérések, éhezés és anaesthesia során is (Aytug et al., 2011). A pajzsmirigyhormonok koncentrációváltozását pancreatitises emberekben kevesen tanulmányozták. Egy tanulmány az alacsony  $T_3$  szindrómáról – a reverz- $T_3$  szint növekedéséről és a  $T_3$  szint csökkenéséről – számol be hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő emberekben (De Sola et al., 1998). Máig nem tisztázott, hogy a pajzsmirigyhormonszint változása az NTI-ben egy védekező, adaptációs mechanizmus következménye, mely a katabolikus folyamatok visszaszorítását célozza a metabolikus ráta csökkentésével, vagy valójában egy maladaptív folyamatról van szó, ami a betegség kimenetelét végsősoron ronthatja (Plikat et al., 2007).

Emberekben a  $T_3$  és a  $T_4$  vizsgálatának fontos szerepe van a prognosztikai előrejelzésekben, mert nem specifikusan ugyan, de rendkívül szenzitíven jelzik a betegségek súlyosságát. A hormonszintek csökkenése a válságos állapotú, intenzív osztályon kezelt

emberekben a túléléssel negatív kapcsolatban áll (Plikat et al., 2007, Lechan, 2008, Bello et al., 2010).

A pajzsmirigyhormonok változásait kutyák NTI-e során számos tanulmányban vizsgálták már (Kantrowitz et al., 2001, Diaz Espineira et al., 2007, Schoeman et al., 2007, Mooney et al., 2008, Scott-Moncrieff, 2010); a tiroxinkoncentráció súlyossággal korreláló csökkenését figyelték meg a leggyakrabban (Kantrowitz et al., 2001, Mooney et al., 2008, Scott-Moncrieff, 2010). A tiroxinkoncentráció csökkenésének hátterében számos megbetegedés állhat, pl. hyperadrenocorticismus, hypoadrenocorticismus, diabeteses ketoacidosis, veseelégtelenség, májelégtelenség, szívelégtelenség, perifériás neuropathia, megaesophagus, súlyos szisztémás megbetegedések és különböző fertőzések. A tiroxinszint csökken a vérben műtétet és altatást követően is (Scott-Moncrieff, 2010). Egy kutyák parvovírusos bélgyulladását vizsgáló tanulmányban a tiroxinkoncentráció csökkenése szignifikáns kapcsolatban állt az elhullással (Schoeman et al., 2007).

## **Anyag és módszer**

### *Az esetek kiválasztása*

A vizsgálatainkat 2007–2010 között, a SZIE-ÁOTK Belgyógyászati Tanszék és Klinikán (továbbiakban klinikán) végeztük. A hasnyálmirigy-gyulladás feltételezett diagnózisát 42 kutyánál állapítottuk meg a fizikális, a laboratóriumi és a morfológiai vizsgálatok alapján. Ezek az állatok a heveny hasnyálmirigy-gyulladás tüneteit mutatták, a vérvizsgálati leletükben kórosan emelkedett volt az amiláz- vagy a lipázaktivitás, továbbá hasi ultrahangvizsgálat igazolta a betegségüket. A legérzékenyebb (82%) és legspecifikusabb (96%) tesztből, a cPLI-ből kifejlesztett Spec cPL-lel minden esetben alátámasztottuk a diagnózisunkat (Steiner, 2003). Az összegyűjtött és lefagyasztott vérminták Spec cPL-koncentrációjának mérését követően végül 19/42 kutya felelt meg a kiválasztás kritériumainak a Spec cPL kórosan emelkedett értéke alapján.

### *A vizsgálat módszerei*

A klinikai tünetek és a hasi ultrahangvizsgálat kritériumait egy korábban általunk felállított feltételrendszer alapján állapítottuk meg. A hasi ultrahangvizsgálatot minden kutya esetében elvégeztük (Panther 2002 ultrahang készülék, Brüel & Kjaer, Naerum, Dánia, 5.0–8.0 MHz transducerekkel).

Diagnosztikai laparotomiára öt kutyában került sor, melynek során egy esetben szövettani vizsgálatra is vettünk mintát a hasnyálmirigyből. E vizsgálatok leletei mindegyik esetben megerősítették a hasnyálmirigy-gyulladás kórjelzését. A pancreatitis makroszkópos diagnózisát egy retrospektív felmérésünkhöz hasonlóan állapítottuk meg. A kórszövettani diagnózist Charles et al. (2007) alapján állítottuk fel: a heveny vérzéses-elhalásos hasnyálmirigy-gyulladásban elhalás figyelhető meg az acinaris sejtekben, valamint a hasnyálmirigy körüli zsírszövetben, továbbá a hasnyálmirigy neutrophil sejtekkel és macrophagokkal tarkított enyhe-közepes gyulladással besűrűsödése látható, súlyos interstitialis vérzés mellett.

### *A gyógykezelés előtti laboratóriumi vérvizsgálatok*

Az első fizikális vizsgálatot követő 24 órán belül vért vettünk a betegektől (n =42) a gyógykezelés megkezdése előtt, és vérvizsgálatot végeztünk a laboratóriumban.

A vérszérum amiláz- (n =42) és lipázaktivitását (n =42) kereskedelmi forgalomban kapható tesztekkel vizsgáltuk (pancreas amiláz kit [Cat. no. 47861], Diagnosticum ZRt., Budapest, Magyarország és lipáz V.1.00.00 teszt kit [Cat. no. 74050], Bayer Healthcare LLC-ADVIA, Tarrytown, New York, USA). Az amilázaktivitást 800 NE/l felett, a lipázaktivitást 900 NE/l felett tekintettük emelkedettnek.

Minden esetben (n = 42) megmértük a vérszérumban (az amiláz- és lipázaktivitáson kívül) az ALT, az ALP, a karbamid, a kreatinin és a glükóz koncentrációját. A biokémiai paramétereket automata fotométerrel (RX DAYTONA, Randox Laboratory Ltd., Crumlin, Észak Írország, Egyesült Királyság) analizáltuk. A vércukorszintet Bayer Glucometer Elite készülékkel ellenőriztük (Bayer Healthcare, Tarrytown, New York, USA). A referencia értékeket a klinika laboratóriuma állapította meg.



A biokémiai paraméterek mérése után megmaradt vérmintákat  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on fagyasztva tároltuk a későbbi felhasználásig, a Spec cPL, a CRP és a tiroxin méréséig.

#### *A Spec cPL, a CRP és a tiroxin mérése*

*A Spec cPL mérése:* A Spec cPL-koncentrációt ( $n = 42$ ) egy kereskedelmi forgalomban kapható ELISA teszttel mérték (IDEXX Laboratories, Portland, USA), egy németországi állatorvosi laboratóriumban (Vet Med Labor GmbH, Ludwigsburg, Németország). A referencia értékeket a fenti laboratórium állapította meg a következőkben: a  $< 200\text{ }\mu\text{g/l}$  koncentráció negatív, a  $200\text{ }\mu\text{g/l}$ – $400\text{ }\mu\text{g/l}$  közötti koncentráció kétes, a  $> 400\text{ }\mu\text{g/l}$  koncentráció pozitív. A Spec cPL-koncentrációt már a kétes tartományban ( $200\text{ }\mu\text{g/l}$  felett) is kórosan emelkedettnek tekintettük, mivel korábban egyéb – fizikális és morfológiai – vizsgálatokkal is alátámasztottuk a hasnyálmirigy-gyulladás diagnózisát. A  $< 200\text{ }\mu\text{g/l}$  koncentrációjú vérmintákat ( $n = 14$ ) kizártuk a vizsgálatból.

A CRP- és a tiroxinkoncentrációt nem vizsgáltuk a súlyosan haemolyticus, lipaemiás és icterusos szérumokban ( $n = 9$ ), mert ezek az eltérések befolyásolhatják a minták értékelését (Martínez-Subiela és Cerón, 2005, Kemppainen és Birchfield, 2006). Végezetül 19 vérminta CRP és tiroxin koncentrációját értékeltük.

*A CRP mérése:* A vérszérum CRP-koncentrációját kereskedelmi forgalomba kapható, kutyákra validált, humán szérumra kidolgozott reagens készlettel (Randox Laboratories Ltd., Crumlin, Észak Írország, Egyesült Királyság), turbidimetriás immunoassay módszerrel, egy állatorvosi laboratóriumban (PraxisLab Kft., Budapest, Magyarország) mérték a gyártó utasításai szerint (Kjelgaard-Hansen et al., 2003). A CRP-koncentrációt emelkedettnek értékeltük, ha az a vérszérumban  $10\text{ mg/l}$  értéknél magasabb volt. A referencia értéket a PraxisLab Kft. állapította meg.

*A tiroxin mérése:* A vérszérum tiroxin koncentrációját kereskedelmi forgalomba kapható tesztkészlettel (Immulite total  $T_4$ , Diagnostic Products Corp, Los Angeles, USA), chemiluminescens enzim immunoassay módszerrel vizsgálták a gyártó instrukcióinak megfelelően (Kemppainen és Birchfield, 2006). A méréseket a PraxisLab Kft. végezte, és az általa megállapított,  $17$ – $54\text{ nmol/l}$  referenciatartománytól eltérő vérszérum koncentrációt tartottuk kórosnak.



### *A gyógykezelés és a kimenetel*

A betegeket a nemzetközi szakirodalmi javaslatoknak megfelelően, a szakma szabályai szerint gyógykezeltük (Williams és Steiner, 2005). A gyógykezelés végeztével a kutyákat a „túlélt” vagy az „elpusztult” csoportba osztottuk. A „túlélt” csoportba a gyógyult vagy javult állapotú betegek, míg az „elpusztult” csoportba az elhullott vagy a véglegesen elaltatott állatok tartoztak.

### *Statisztikai módszerek*

A Spec cPL, a CRP és a tiroxinkoncentráció, valamint a kimenetel közötti összefüggéseket logisztikus regresszió-analízissel vizsgáltuk. Az anova függvény által számított  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. A túlélési modell segítségével megbecsültük azt a küszöbértéket, ahol a túlélés esélye 50%, valamint meghatároztuk a becslés pontosságát (%). A statisztikai vizsgálatokat az „R” statisztikai programmal végeztük (R Development Core Team, 2006).

## **Eredmények**

### *A vizsgálati csoport jellemzői*

A vizsgálatainkat a klinikán 2007–2010 között kezelt, 19 (17 akut és 2 rekurrens) pancreatitisben megbetegedett kutya bevonásával végeztük. Rekurrens pancreatitist diagnosztizáltunk két olyan betegnél, amelyek kórelőzményében pancreatitiszes megbetegedés szerepelt fél éven belül.

A kutyákat átlagosan  $3,5 \pm 3$  napos (0,5–10 nap) kórelőzményt követően vettük fel a klinikára. A gyógykezelés hossza átlagosan  $6,3 \pm 3,1$  nap volt (2–13 nap). A vizsgálati csoport kilenc egyede (47%) felépült, tíz kutya elpusztult (53%). Öt kutyát (5/10) véglegesen elaltattunk.

A betegek közé 11 hím (három ivartalanított) és nyolc nőstény kutya (kettő ivartalanított) tartozott, az átlagéletkor  $9,6 \pm 3,7$  év (1–15 év) volt.

A betegcsoportot nyolc keverék, két cocker spániel, két uszkár, valamint egy-egy golden retriever, bolognese, spicc, angol szetter, rottweiler, magyar vizsla és west highland white terrier alkotta.

### *Szövődmények és társbetegségek*

Az állatok– egy kutya kivételével – egyéb betegségekben is szenvedtek ( $n = 18$ , 95%), és többségükben egyidejűleg több betegséget is megállapítottunk. A leggyakrabban májelégtelenséget ( $n = 14$ , 74%), veseelégtelenséget ( $n = 6$ , 32%), cukorbetegséget ( $n = 6$ , 32%), valamint daganatos elváltozást ( $n = 4$ , 21%) diagnosztizáltunk. Babesiosis a kórelőzményi adatok alapján három esetben előzte meg a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulását, míg két-két esetben ARDS, paralyticus ileus és súlyos cholestasis jelentkezett a pancreatitis szövődményeként. Szintén két esetben hyperadrenocorticismus feltételezett diagnózisát állítottuk fel a klinikai tünetek, a rutin laboratóriumi vérvizsgálat és a hasi ultrahangvizsgálat során (specifikus hormonterheléses vizsgálatot azonban nem végeztünk). Az egynél többször előforduló társbetegségeket és szövődményeket a **8. táblázatban** foglalom össze. A szövődmények (májelégtelenség, veseelégtelenség, ARDS, paralyticus ileus) kórjelzésének kritériumait egy retrospektív felmérésünkhöz hasonlóan, a szakirodalom javaslatainak megfelelően (DeClue, 2010, Mansfield et al., 2008) állapítottuk meg.

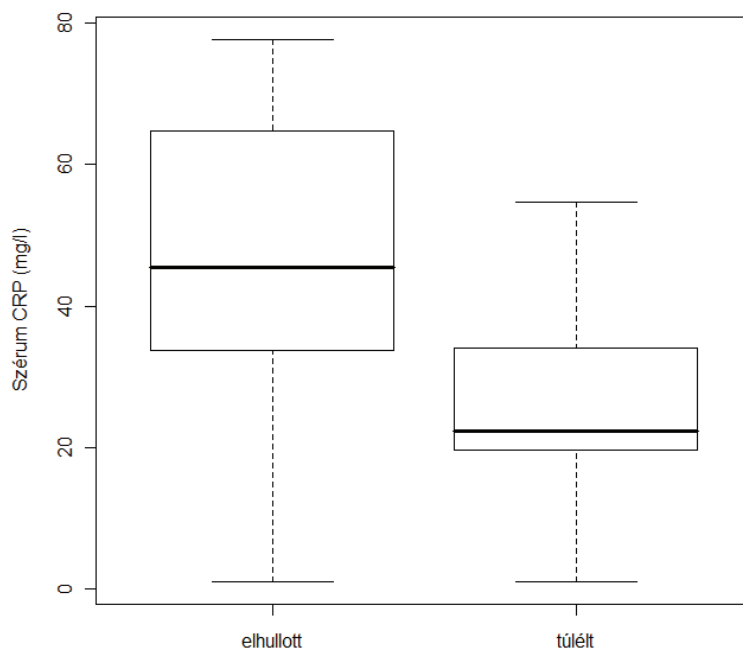
**8. táblázat.** Társbetegségek és szövődmények 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyában

<b>Társbetegségek</b>	<b>n</b>	<b>Elpusztult</b>	<b>Túlélt</b>
Diabetes mellitus	6	3	3
Daganatos megbetegedés	4	3	1
Babesiosis	3	2	1
Hyperadrenocorticismus	2	1	1
<b>Helyi szövődmény</b>			
Súlyos cholestasis	2	1	1
<b>Szisztémás szövődmény</b>			
Májelégtelenség	14	6	8
Veseelégtelenség	6	4	2
ARDS	2	2	0
Paralyticus ileus	2	2	0

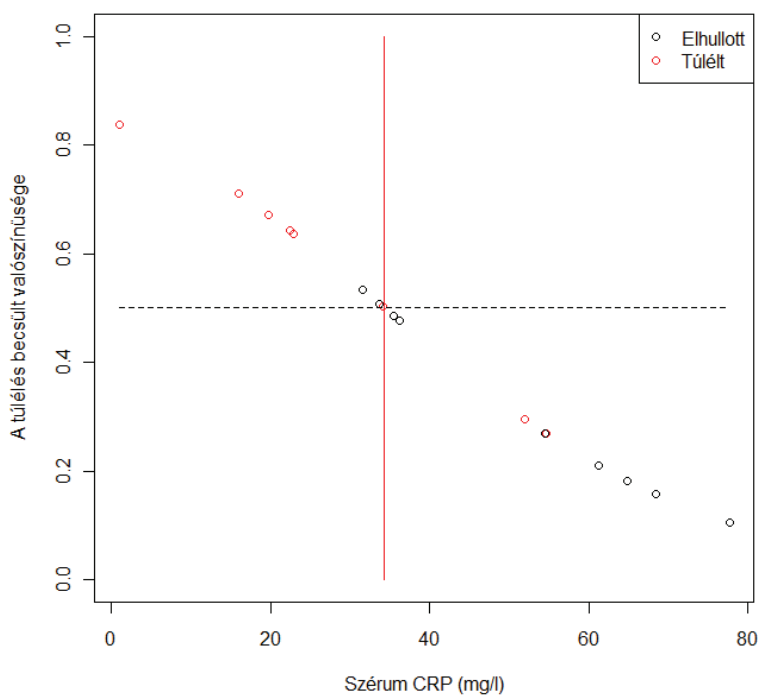
*A Spec cPL, a CRP és a tiroxin mérésének eredményei*

*A Spec cPL mérésének eredményei:* A Spec cPL-koncentráció 5/19 esetben a 200–400 µg/l közötti kétes tartományban volt (300–359 µg/l), míg 14/19 esetben a pozitív, > 400 µg/l tartományba esett (522–1000 µg/l). A Spec cPL-koncentráció a kimenetellel nem mutatott szignifikáns összefüggést ( $p = 0,1488$ ).

*A CRP mérésének eredményei:* A betegek többségének ( $n = 17$ ) kórosan magas volt a felvételt követő 24 órán belül mért CRP-koncentrációja. Az „elhullott” csoport átlagos CRP-koncentrációja magasabb volt, mint a „túlélt” csoporté. A CRP nem mutatott szignifikáns összefüggést a kimenetellel ( $p = 0,07131$ ). A túlélés valószínűsége 50% alatti, amennyiben a CRP-koncentráció 34,3 mg/l-nél magasabb. A becslés pontossága 73,7% volt (**2. és 3. ábra**). Nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a tünetek kialakulását követő 48 órán túl mért CRP-értékek ( $n = 11$ ) és a kimenetel között sem ( $p = 0,1633$ ).

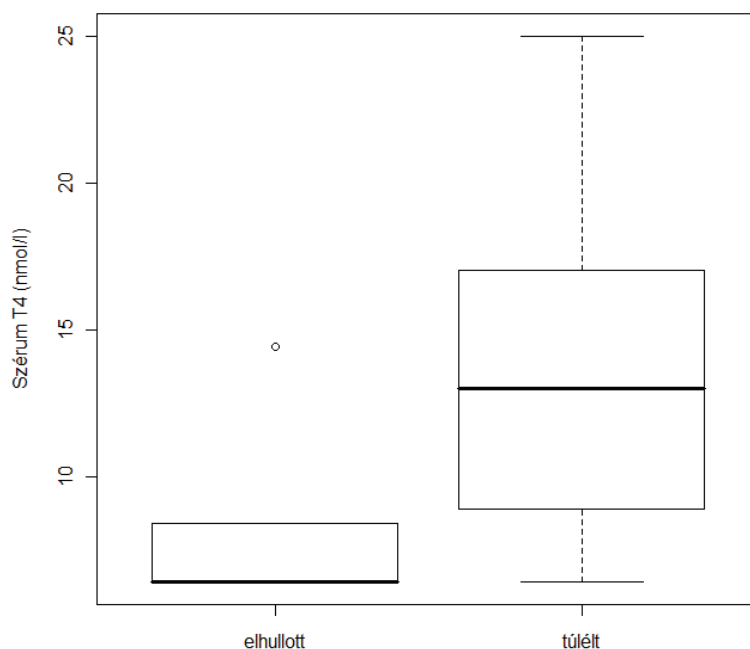


**2. ábra.** A CRP és a kimenetel kapcsolatának dobozdiagramja 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyában.

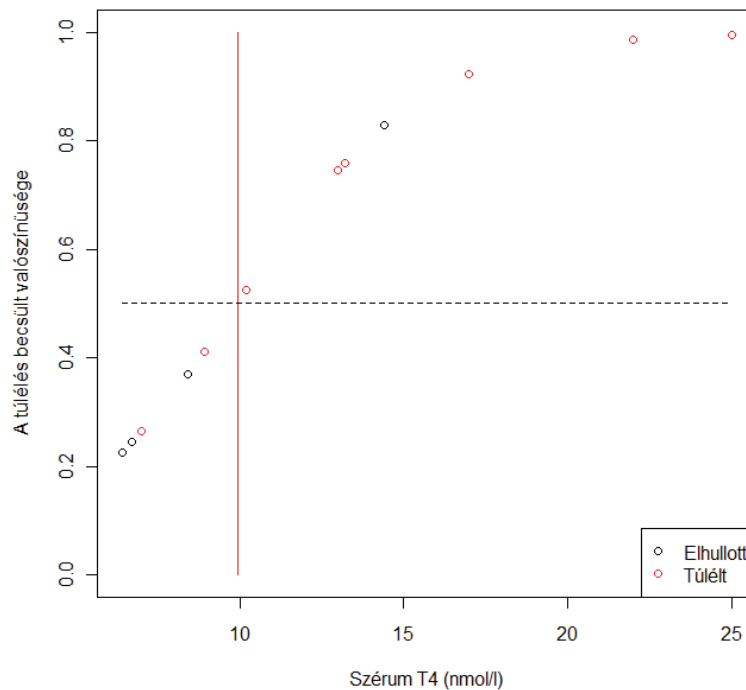


**3. ábra.** A túlélés valószínűsége 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutya CRP-értékei alapján, logisztikus regresszióval becsülve. A piros vonal az 50%-os túléléshez tartozó küszöbértéket (34,3 mg/l) jelöli.

*A tiroxin mérésének eredményei:* A tiroxin értéke 16/19 mintában (84%) a referencia tartomány (17–54 nmol/l) alatt, míg 3/19 esetben a referencia tartományon belül volt mérhető. A tiroxin koncentrációja szignifikáns összefüggést mutatott a kimenetellel ( $p = 0,0163$ ). A küszöbérték 9,92 nmol/l, ennél kisebb értéknél a túlélés valószínűsége 50% alatti. A becslés pontossága 78,9% volt (**4. és 5. ábra**). Azok a betegek – egy kivételével – mind elpusztultak, amelyeknek a tiroxin koncentrációja  $< 6,4$  nmol/l volt (7/19, 37%). (A chemiluminescens enzim immunoassay módszer alsó detektálási határa 6,4 nmol/l).



**4. ábra.** A tiroxin ( $T_4$ ) és a kimenetel kapcsolatának dobozdiagramja 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyában.



**5. ábra.** A túlélés valószínűsége 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutya  $T_4$ -értékei alapján, logisztikus regresszióval becsülve. A piros vonal az 50%-os túléléshez tartozó küszöbértéket (9,92 nmol/l) jelöli.

A Spec cPL, a CRP és a tiroxin, valamint a kimenetel közötti kapcsolatot (p-érték), az 50%-os túlélés valószínűségének a küszöbértéket, a koncentrációk átlagát, szórását és szélső értékeit, illetve az utóbbi három értéket a „túlét” és az „elhullott” csoportokban a **9. táblázatban** mutatom be.

**9. táblázat.** A Spec cPL, a CRP és a tiroxin átlaga, szórása és szélső értékei, kapcsolatuk a kimenetellel, valamint küszöbértékük 50%-os túlélés mellett 19 heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyában

	Spec cPL		CRP		Tiroxin	
	elpusztult	túlél	elpusztult	túlél	elpusztult	túlél
referencia érték	0–200 µg/l		0–10 mg/l		17–54 nmo/l	
átlag ±	656,6 ± 255,4		37,3 ± 22,3		10,5 ± 5,6	
szórás	741,4 ± 220	562,4 ± 271	46,5 ± 23	33,3 ± 19,9	7,6 ± 2,5	13,6 ± 6,5
szélső értékek	300–1000		1–77,7		6,4–25	
	346–1000	300–1000	1–77,7	1–61,2	6,4–14,4	6,4–25
küszöb-érték	-		34,3		9,92	
p-érték	0,1488		0,07131		<b>0,01631</b>	

A szignifikáns eltérés kiemelve látható.

## Megbeszélés

A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának diagnosztikai lehetőségei jelentősen javultak az elmúlt években. A kórjelzés felállításában nagy előrelépés történt a képalkotó eljárások területén, pl. számottevően javult a hasi ultrahangvizsgálat érzékenysége (Steiner 2010). Szintén sokat fejlődött a laboratóriumi diagnosztika; a Spec cPL bevezetésével a betegség szövődményektől mentes formája költségkímélő és mindenki számára könnyen elérhető módon, gyorsan és egyszerűen diagnosztizálható (Steiner, 2003).

A súlyos, heveny hasnyálmirigy-gyulladás komplikációktól mentes, egyszerű formája azonban ritkán fordul elő. A súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladásra ugyanis a multimorbiditás jellemző: rendszerint kísérik társbetegségek, valamint szisztémás szövődmények. A vizsgálatunkban mindössze 1/19 esetben nem diagnosztizáltunk egyéb betegséget. A vizsgálati csoportban a szakirodalomban leírtaknak megfelelő társbetegségeket és komplikációkat tapasztaltunk, melyek gyakran voltak súlyos kórképek (Cook et al., 1993, Hess et al., 1999, Máthé et al., 2006, Sterczer et al., 2012). A leggyakrabban máj- és veseelégtelenséget tapasztaltunk, továbbá a betegcsoportban többször megállapítottunk ARDS-t, paralyticus ileust és súlyos cholestasist. A leggyakoribb társbetegség a diabetes

mellitus volt, valamint a hasnyálmirigy-gyulladás több esetben babesiosis szövődményeként is kialakult (**8. táblázat**).

A súlyos szövődmények kései felismerése – sőt már a kezdeti kialakulása is – számottevően rontja a beteg felépülési esélyeit (Steiner, 2010). A szövődmények súlyosságának megítélése rövid időn belül, ismételt vizsgálatok és a terápiára adott válasz értékelése nélkül azonban nagyon nehéz. Ráadásul az olyan egyszerűen vizsgálható paraméterek, mint a felvételkori általános állapot és a diagnózis során elvégzett rutin laboratóriumi vizsgálatok gyakran nem korrelálnak a betegség súlyosságával. Ezért célszerű lenne olyan gyorsan és egyszerűen vizsgálható markereket alkalmazni, amelyek korán – akár már a MODS kialakulása előtt – jelzik a betegség súlyosságát, megteremtve ezzel a késedelem nélküli, intenzív és célzott gyógykezelés lehetőségét. Humán gasztroenterológusok általánosan elfogadott nézete, hogy a tünetek megjelenésétől kezdve, legkésőbb 60 órán belül megkezdett terápiával lehet a legjobb eredményeket elérni (Norman, 1998, Mansfield, 2007).

Mindezidáig azonban nem találtak olyan, specifikusan a pancreatitis során kialakuló gyulladási folyamatok súlyosságának mérésére alkalmas, illetve azzal korreláló laboratóriumi paramétert, ami a fent felsorolt kívánalmaknak megfelelt volna. A súlyos, necroticus pancreatitis kórjóslatában jól használható TAP specifikus paraméter ugyan, mivel értékét más betegségek alig befolyásolják (Mansfield et al., 2003), vizsgálatára azonban csak néhány, speciálisan felszerelt laboratórium alkalmas, ezért a mérése a gyakorlatban nem terjedt el.

Egy korábbi tanulmányban úgy találták, hogy a szövettani vizsgálattal megállapított súlyosság és a legjobb diagnosztikai értékű teszt, a Spec cPL közötti gyenge pozitív kapcsolat nem alkalmas a betegség súlyosságának megítélésére (Steiner, 2008). Statisztikai számításaink hasonló eredménnyel zárultak, a Spec cPL értéke és a túlélés között nem találtunk szignifikáns összefüggést ( $p = 0,1488$ ).

A munkánk során a CRP és a tiroxin prognosztikai szerepét tanulmányoztuk kutyák súlyos pancreatitisében. Választásunk azért esett erre a két laboratóriumi paraméterre, mert mindkettő könnyen és gyorsan mérhető, és habár a pancreatitisre nem specifikusak, de feltételezésünk szerint a betegség súlyosságának megállapításában szenzitív markerek.

A vizsgálatunkat 19 pancreatitiszes kutya bevonásával végeztük. A vizsgálati csoportban a mortalitás – a szakirodalmi adatokkal összehasonlítva (27–40%, Raux et al.,



1998a) – viszonylag magas, 53% volt ( $n = 10$ ). Ez azzal magyarázható, hogy tanulmányunkban szigorú feltételekkel kiválasztott, szövődményekkel terhelt, súlyos állapotú betegek szerepelnek. Az „elpusztult” csoport betegeinek a felét ( $n = 5$ ) véglegesen elaltattuk. Euthanasiát finánciális megfontolásból nem végeztünk, csak a moribund, végstádiumban lévő betegeket altattuk el, a tulajdonosok kérésére. Ily módon az euthanasia valószínűleg nem befolyásolta tévesen a kimenetelt.

A kutyákat átlagosan 3,5 napos (0,5–10 nap) kórelőzményt követően vettük fel a klinikára. A vizsgálatunkban a betegek többségének ( $n = 17$ , 89%) a felvételt követő 24 órán belül mért CRP-koncentrációja kórosan magas volt, ami megegyezik a korábbi, súlyos, akut pancreatitis kutyákat vizsgáló tanulmányok eredményével (Holm et al., 2004, Nakamura et al., 2007, Mansfield et al., 2008). A vizsgálati csoportunkban – egy kutya kivételével – valamennyi állat szenvedett valamilyen más, részben gyulladásoos vagy daganatos betegségben is, ami a pancreatitisen kívül is hozzájárulhatott a CRP-koncentráció-emelkedéshez (Nakamura et al., 2007).

Mansfield és munkatársai (2008) tanulmányával megegyezően a CRP-koncentrációt egyszer – a felvételt követő 24 órán belül – mértük meg, és a vizsgálatunk is hasonló eredménnyel zárult: a CRP-koncentráció az „elhullott” csoportban átlagosan magasabb volt ugyan, mint a „túlél” csoportban, de ez a különbség nem volt szignifikáns ( $p = 0,07131$ ); **(2. ábra, 3. ábra, 9. táblázat)**. Egy SIRS és szépszis diagnózisával kezelt kutyák bevonásával készült tanulmány szerint sem jósolható meg a CRP egyszeri – a felvétel napján végzett – mérésével a kimenetel. Ugyanebben a tanulmányban a CRP három nap alatt tapasztalható koncentrációváltozása viszont prognosztikai értékű volt, vagyis a túlélő állatok vérének a CRP szintje szignifikánsan gyorsabban csökkent az elpusztult társaikban mért értékeknél a gyógykezelés során (Gebhardt et al., 2009). Egy másik vizsgálatban hét, pancreatitisből felépült kutya gyógykezelése során azt tapasztalták, hogy a CRP-értékeik öt nap alatt szignifikánsan csökkentek, de egészséges társaik CRP-koncentrációjánál még magasabbak maradtak az ötödik napon (Holm et al., 2004).

Emberekben végzett vizsgálatok szerint a CRP a tünetek kialakulása után 48 óra múlva éri el azt a koncentrációt, aminek prognosztikai értéke van (Ignjatovic et al., 2004). Ezt figyelembe véve külön is vizsgáltuk a CRP-koncentráció és a kimenetel közötti kapcsolatot azokban a betegekben, amelyeknél a vérvétel a tünetek kialakulását követő 48 óra után történt

(n = 11). Statisztikai összefüggést a túlélés és a két nap után mért CRP-értékek között sem kaptunk (p = 0,1633).

Az eredményeinket és a szakirodalmi adatokat áttekintve megállapíthatjuk, hogy a súlyos pancreatitiszes betegek CRP-koncentrációja a tünetek kialakulását követő 3–5 napig hasonlóan magas a túlélő és az elpusztult csoportokban, ezért annak egyszeri vizsgálata nem alkalmas a kimenetel megítélésére, többszöri vizsgálatával a betegek állapotának nyomon követésére azonban hasznos lehet. A tanulmányunkban meghatároztunk egy küszöbértéket (34,3 mg/l), ami felett a túlélés valószínűsége 50% alatti. Habár ez a CRP-érték nem alkalmazható önálló prognosztikai mutatóként, de a kórjelzésben használt egyéb paramétereket jól kiegészítheti.

A tiroxin prognosztikai értékét pancreatitiszes kutyákban korábban nem tanulmányozták. A vizsgálatunkban a tiroxinkoncentráció a betegek 84%-ában (n = 16) a referenciatartomány alatt volt, és csökkenése szoros, negatív összefüggésben állt a kimenetellel (p = 0,0163). Megállapítottunk egy küszöbértéket (9,92 nmol/l), ennél kisebb tiroxintartalomnál a túlélés valószínűsége 50% alatti. A betegek túlélési esélyei nagyon rosszak, ha a vérükben a tiroxinszint a mérhető tartomány (6,4 nmol/l) alatt van, ugyanis vizsgálatunkban ezek a betegek (7/19, 37%) – egy kivételével – mind elpusztultak (**4. ábra, 5. ábra, 9. táblázat**).

A betegcsoportunkban a kórosan alacsony T<sub>4</sub>-koncentrációnak több oka lehetett, így szerepet játszhatott az állatok kora, esetlegesen bizonyos gyógyszerek vérvétel előtti felvétele, valamint több, egyidejűleg fennálló NTI és az éhezés is.

A vér tiroxinszintjére számos élettani tényező hat, pl. fajta, kor, évszak, napszak, külső hőmérséklet, testkondíció, ivarzási állapot. Ezek közül esetlegesen az állatok kora befolyásolhatta az eredményeinket, mivel a kor előrehaladtával a tiroxinkoncentráció fokozatosan csökken (Scott-Moncrieff, 2010), és a vizsgálatunkban döntően középkorú- idősebb állatok szerepeltek; a betegek átlagéletkora 9,6 év volt.

A vér tiroxinszintjére jelentős hatással lehetnek bizonyos gyógyszerek is, pl. glükokortikoidok, fenobarbitálok, szulfonamidok, egyes nemszteroid gyulladáscsökkentők (pl. aszpirin, carprofen), klomipramin, amiodaron stb. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a pajzsmirigyhormonok termelését, szekrécióját, szállítását és metabolizmusát, valamint csökkenthetik a TSH-szekréciót. Sok gyógyszer a hormon és a szállítófehérje közötti affinitás

megváltozását okozza (Daminet és Ferguson, 2003, Scott-Moncrieff, 2010, Aytug et al., 2011). Nem valószínű, de teljes egészében ki sem zárható, hogy a fent említett gyógyszereket a betegek kapták korábban, a vérvételt megelőzően, ugyanis a kórelőzmény felvételekor sokszor a tulajdonosok elmondására hagyatkoztunk, ezért az néha hiányos volt vagy téves információkat tartalmazhatott.

A vér tiroxinszintje számos betegség hatására csökken, és a csökkenés mértéke függ a betegség súlyosságától (Kantrowitz et al., 2001, Mooney et al., 2008, Scott-Moncrieff, 2010). A szakirodalomban említett betegségek közül több szerepel tanulmányunkban a pancreatitis társbetegségeként vagy szövődményeként, pl. májelégtelenség, veseelégtelenség, diabeteses ketoacidosis / diabetes mellitus, hyperadrenocorticismus. A tiroxinszint a betegség kialakulását követően gyorsan, órákon belül lecsökken, és a betegség fennállása alatt tartósan alacsony marad.

Alacsonyabb tiroxin- és trijótironinszintet lehet mérni éhezés esetén is. Koplaltatott kutyákban már a második nap csökken a pajzsmirigyhormon koncentráció, ami védő hatású lehet a szervezetre, mert következtében csökken a metabolikus ráta (Aytug et al., 2011). A heveny hasnyálmirigy-gyulladás egyik legfőbb ismérve a hányás és a hasi fájdalom mellett az anorexia. A vizsgálati csoportban a betegek többsége már több mint két napja étvágytalan volt a felvételt megelőzően (átlagosan 3,5 nap betegeskedés után vettük fel a kutyákat a klinikára), ezért valószínű, hogy ezekben az esetekben az éhezés is befolyásolta a pajzsmirigyhormonszinteket.

Végezetül a vér tiroxinkoncentrációja természetesen alacsony a pajzsmirigy csökkent működésekor is; az ossztiroxin (total tiroxin,  $TT_4$ ) a hypothyreosis érzékeny markere, a szenzitivitása 89–100% (Scott-Moncrieff, 2010). Habár a kutyák kórelőzménye és fizikális vizsgálata alapján a betegcsoportban a hypothyreosis gyanúja nem merült fel, teljesen mégsem zárhatjuk ki, mert erre irányuló specifikus vizsgálatot nem végeztünk. NTI-ben szenvedő kutyában a hypothyreosist diagnosztizálni igen nehéz, ráadásul a hypothyreosis a hasnyálmirigy-gyulladás egyik lehetséges társbetegsége (Cook et al., 1993, Hess et al., 1999). A hypothyreosis kórjelzésében a korábban a legjobb vizsgáló eljárásnak tartott TSH-terheléses tesztet a rendkívül magas ára miatt ma már nem használják. Jelenleg a leggyakrabban a TSH és a  $TT_4$  vagy a szabad  $T_4$  (free  $T_4$ ,  $fT_4$ ) hormonok együttes mérésével diagnosztizálják a betegséget (Diaz Espineira et al., 2007, Scott-Moncrieff, 2010). A pajzsmirigyhormonok szenzitivitását és specificitását hypothyreosisban a **10. táblázat** foglalja

össze. A TSH és a fT<sub>4</sub> mérése specifikusabb ugyan a TT<sub>4</sub> mérésénél, de súlyos NTI-ben ezek koncentrációja is a hypothyreosisban mérthez hasonlóan változhat. Az ESS és a hypothyreosis elkülönítésére a TRH (thyrotropin-releasing hormone, tireotropin kibocsátását serkentő hormon) terheléses teszt sem alkalmas (Diaz Espineira et al., 2007, Scott-Moncrieff, 2010). Egy tanulmányban a pajzsmirigy radioaktív pertechnetát (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>) felvételének szcintigráfias vizsgálatát találták a legjobb diagnosztikai értékű módszernek a hypothyreosis és az NTI-k elkülönítésében (Diaz Espineira et al., 2007). Utóbbi eljárás azonban nem gyakorlatias, ezért a klinikumban ritkán alkalmazzák. Egy tanulmány szerint a pajzsmirigy ultrahangvizsgálata rendkívül specifikus, de gyenge érzékenységű módszer a hypothyreosis diagnózisában. Ebben a vizsgálatban azt tapasztalták, hogy a hypothyreosisos kutyák pajzsmirigye kisebb térfogatú és echoszegényebb (Reese et al., 2005).

**10. táblázat.** A total tiroxin (TT<sub>4</sub>), a szabad tiroxin (fT<sub>4</sub>) és a thyreoidea stimuláló hormon (TSH) szenzitivitása és specificitása kutyák hypothyreosisában

	<b>szenzitivitás</b>	<b>specificitás</b>
<b>TT<sub>4</sub></b>	89–100%	75–82%
<b>fT<sub>4</sub></b>	80–98%	93–94%
<b>TSH</b>	63–87%	82–93%
<b>TSH / TT<sub>4</sub></b>	63–67%	98–100%
<b>TSH / fT<sub>4</sub></b>	74%	98%

Scott-Moncrieff (2010) nyomán.

## **Következtetések**

A tanulmányunk betegcsoportjában a hasnyálmirigy-gyulladásán kívül számos olyan tényező is okozhatta a tiroxin- és a CRP-koncentráció változását, amelyeket nem tudtunk kiküszöbölni. A vizsgálatunk célja ezért nem az volt, hogy az egyszerű, szövődménymentes pancreatitis esetekben tanulmányozzuk a prognosztikai lehetőségeket, hanem az, hogy a hasnyálmirigy-gyulladásban, mint multimorbiditású betegségben vizsgáljuk e két paraméter kórjóslatban betöltött szerepét. Megállapítottuk, hogy súlyos hasnyálmirigy-gyulladásos betegekben a vérszérum egyszeri CRP vizsgálata és a túlélés között nincs szoros összefüggés, míg a tiroxinkoncentráció csökkenésének a mértéke szignifikáns kapcsolatban van a betegség

kimenetelével. A tiroxin ugyan jó prognosztikai mutató, de nem specifikus a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában, ezért önálló alkalmazását nem javasoljuk a kórjóslat felállításakor. A vizsgálatokba való vonásával azonban hasznosan egészíthetjük ki a korábbi prognosztikai modelleket.

A tiroxin és a CRP prognosztikai értékének pontosabb megítéléséhez olyan további kutatások szükségesek, amelyek nagyobb esetszámbra, és különböző súlyosságú pancreatitisese betegekre vonatkoznak.

## AZ ENTERALIS TÁPLÁLÁS ÚJ LEHETŐSÉGE KUTYÁKBAN, KÜLÖNÖS TEKINTETTEL A HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS GYÓGYKEZELÉSÉRE

### A fejezet alapjául szolgáló publikációk:

Pápa, K., Psáder, R., Sterczer, Á., Pap, Á., Rinkinen, M., Spillmann, T. (2009): Endoscopically guided nasojejunal tube placement in dogs for short-term post-duodenal feeding. *J Vet Emerg Crit Care*, **19**, 554–63.

Pápa K., Vajdovich P., Sterczer Á., Psáder R., Vörös K. (2012): A kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásának korszerű gyógykezelése. *Magyar Állatorv. Lapja*, 134, 221–231.

### **Bevezetés**

Enteralis táplálásra korábban már számos technikát fejlesztettek ki és használtak sikerrel kisállatokban (Waddell és Michel, 1998, Marks, 1998, Richter, 1999, Wohl et al., 1999, Heuter, 2004, Marks, 2010). Ezek közül a jejunalis (vagy postduodenalis) táplálást azokban a betegekben érdemes alkalmazni, amelyekben súlyos, gyomor eredetű hányás, lelassult gyomorürülés, epeúti betegség, a félrenyelés veszélye vagy tartós fekvés tapasztalható (Waddell és Michel 1998, Richter, 1999, Heuter, 2004).

A felsoroltakon kívül a postduodenalis táplálás egyik legfőbb indikációs területe a hasnyálmirigy-gyulladás. Az elmúlt években a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának gyógykezelési irányelvei, különös tekintettel az enteralis táplálásra, jelentősen változtak. A súlyos, heveny hasnyálmirigy-gyulladásos állatok megfelelő táplálása létfontosságú. A betegség támasztotta, speciális igényeket kielégítő táplálást ugyanakkor jelentősen megnehezítik a felgyorsult katabolikus folyamatok, a metabolikus szövődmények, valamint a gyakori paralyticus ileus (Mansfield et al., 2011). A hagyományos, mára már elavult nézet szerint a pancreatitiszes betegeket minimum 3–4 napig éheztetni kell a hasnyálmirigy emésztőenzim termelésének, így az önemésztődés folyamatának csökkentése érdekében. A korszerű felfogás szerint a két napon túli éheztetés, főleg súlyos esetekben, káros. A katabolikus folyamatok ugyanis gyorsan malnutritióhoz vezetnek, ami gátolja többek között a

regenerációs folyamatokat, valamint az immunrendszer működését, és ezáltal rontja a felépülés esélyeit. Az alultáplált betegekben csorbát szenved az enterocyták „direkt táplálása”, a sejtek károsodnak, nő az apoptózis mértéke, és villus atrophia alakul ki. A bélnyálkahártya integritásának sérülése a permeabilitás növekedésével jár, ami lehetővé teszi a bélben lévő baktériumok bélfalon keresztüli penetrációját és a keringésbe jutását. Mindennek következtében életet veszélyeztető szövődmények, így SIRS, endotoxaemia és septikaemia alakulnak ki (Bodoky et al., 1991, Remillard et al., 2000, Watson és Bunch, 2009, Steiner, 2010, Mansfield, 2011). A kutyák kísérletes pancreatitisében a súlyos szövődmények kialakulása enterális táplálással csökkenthető (Qin et al., 2002, Qin et al., 2003; 2007). Az intraluminalis táplálás igen erős stimuláló hatású a bélhámsejtek regenerációjára, mivel serkenti a mucosa vérkeringését, és elősegíti a növekedési faktorok termelését. Mindemellet az enterális táplálás csökkentheti a splanchnicus citokin termelést, befolyásolja a gyulladási válaszreakciót, és gátolja a katabolikus folyamatokat (Mansfield, 2011).

Pancreatitisben az enterális táplálás és a hasnyálmirigy egyidejű „nyugalomban tartása” tápszondán keresztüli jejunális táplálással valósítható meg. A jejunális táplálással a szükséges energiaigény fedezése mellett elkerülhető az enterohormonok és a pancreasnedv fokozott termelése, ezáltal a hasnyálmirigy-gyulladás súlyosbodása (Bodoky et al., 1991, Qin et al., 2003; 2007). A táplálásterápia jelentősége ellenére csak kevés kutatás során foglalkoztak a korai jejunális táplálással pancreatitisben állatokban (Jennings et al., 2001, Wohl, 2006, Mansfield, 2007, Cavanaugh et al., 2008, Campbell és Daley, 2011).

A postduodenalis táplálásra jejunostomiás, gastrojejunális vagy nasojejunális tápszonda alkalmas (Marks, 1998, Richter, 1999, Wohl et al., 1999, Heuter, 2004, Hewitt et al., 2004, Wohl, 2006, Cavanaugh et al., 2008, Mansfield, 2007, Jergens et al., 2007, Marks, 2010). A tápszondák elhelyezésére több technika is ismert a kisállatokban, leggyakrabban jejunostomiás tápszondát helyeznek be, sebészi módszerrel (Heuter, 2004). A gastrojejunális tápszondát sebészi úton vagy a bőrön keresztül, endoszkópos módszerrel lehet vezetni (Heuter, 2004, Jergens et al., 2007, Cavanaugh et al., 2008). Kedvező eredményeket értek el egészséges kutyákban laparoszkópos behelyezéssel is (Hewitt et al., 2004). Az említett technikák hátránya, hogy alkalmazásukkor a gyomor- vagy a bélfal átmetszése szükséges, ami növeli a fertőzés kockázatát. Mivel – különösen a súlyos betegekben – fontos a fertőzés veszélyét minimálisra csökkenteni, ezért kevésbé invazív módszereket is kidolgoztak a kisállatokban. Az eljárás során a tápszondát egy természetes testnyíláson, az orrnyíláson

keresztül vezetik le a vékonybélbe, fluoroszkóp vagy endoszkóp segítségével (Richter, 1999, Wohl et al., 1999, Heuter, 2004, Wohl, 2006).

A fluoroszkópos módszer számottevő hátránya, hogy a beavatkozás közben betegek és személyzet radioaktív sugárzásnak vannak kitéve, továbbá az eljárás technikailag gyakran nehezen kivitelezhető, esetenként pedig a betegek nem tűrik jól a nasojejunalis tápszondát, melynek következtében orrvérzés, hányás jelentkezik (Wohl et al., 1999, Wohl, 2006).

Manapság az endoszkóp segítségével levezetett nasojejunalis tápszondát rutinszerűen és rendkívül eredményesen használják a hasnyálmirigy-gyulladásos emberek jejunalis táplálására (Pap et al., 1995, Hamvas et al., 2001). Kutatásunk célja, hogy a nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetésének technikáját kutyákra adaptáljuk, és ezzel kifejlesszünk egy jejunalis táplálásra alkalmas, gyors, minimálisan invazív és gazdaságos módszert. Ezt az endoszkópos technikát az állatorvosi szakirodalomban korábban nem írták le, kutatásunkkor a témában csak néhány összefoglalás jelent meg (Richter, 1999, Heuter, 2004). Eredményeink közzétételét követően, egy tanulmányban részben hasonló endoszkópos technikával levezetett nasojejunalis tápszonda alkalmazhatóságát vizsgálták hasnyálmirigy-gyulladásos kutyákban (Campbell és Daley, 2011). A szerzők a tápszondán keresztül ugyan sikerrel tápláltak kutyákat, de módszerüket technikailag nehezen kivitelezhetőnek találták, ezért annak módosítását javasolták.

Célul tűztük ki továbbá, hogy kidolgozzuk a vékonybél-tartalom vételezésének módszerét a nasojejunalis tápszondán keresztül, ami a tápszonda egyedülálló, korábban a szakirodalomban nem dokumentált alkalmazási területe lehet. A chymus vizsgálatával fontos információk nyerhetők a vékonybelekben zajló enzimatikus folyamatokról és a bélflóra összetételéről. A vékonybél-tartalom vételére mindezt eddig éber kutyákban csak tartós intestinalis fisztulán keresztül volt lehetőség (Harmoinen et al., 2001). Az eljárás számottevő hátránya, hogy a fisztula kialakítása invazív és végleges. Ugyanakkor a minimálisan invazív, endoszkópos módszerrel levezetett nasojejunalis tápszonda alkalmazásával lehetőség nyílik a vékonybél-tartalom vételére és vizsgálatára, nemcsak a kísérleti, hanem a bélbetegségben szenvedő állatokban is.



## **Anyag és módszer**

### *A kísérleti állatok*

A kísérletet a Helsinki Egyetem Etikai Bizottságának jóváhagyásával, a Helsinki Egyetem Állatorvosi Karán, a Ló- és Kisállatgyógyászati Tanszéken végeztük. A vizsgálatunkhoz három egészséges, hároméves, hím beagle kutyát használtunk. Mindhárom kutyának egy korábbi kísérlet során sebészileg elkészített, a pylorustól 60 cm-re lévő, intestinalis fisztulája volt (Harmoinen et al., 2001). A kísérlet kezdetén a kutyák 18,6, 17,4 és 17,2 kg-osak voltak, a testtömeg indexük (body condition score, BCS) 5/9 volt (Remillard et al., 2000). Az állatokat elkülönítetten, kennelekben tartottuk, ahol friss ivóvízhez korlátlanul hozzáférhettek. A kutyák a kísérlet előtt 12–18 órát éheztek.

### *Anaesthesia*

A 12–18 órás éheztetést követően a jobb elülső láb véna antebrachialisába vénakatétert helyeztünk a generalis anaesthesia, valamint inhalációs narcosis során adagolt intravénás injekciók és az infúzió beadására. A premedikációra butorfanol tartrátot (0,3 mg/ttkg, sc.; Richter Pharma, Wells, Ausztria) és medetomidint (10 µg/ttkg, sc.; Orion Pharma, Turku, Finnország) használtunk. Propofolt (4 mg/ttkg, iv.; Orion Pharma, Turku, Finnország) alkalmaztunk a generalis anaesthesia bevezetésére. A narcosist isofluránnal tartottuk fenn, miközben Ringer oldatot (5ml/ttkg/óra; Abbott Laboratories, Chicago, USA) infundáltunk. A beavatkozást követően felfüggesztettük az anaesthesiát, és butorfanol tartrátot (0,3 mg/ttkg, sc.) adtunk a kutyáknak. A kísérlet végén butorfanol tartráttal és medetomidinnel kiváltott rövid idejű narcosisban távolítottuk el a nasojejunalis tápszondát.

### *A nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetése*

A nasojejunalis tápszondát egy flexibilis endoszkóppal (Olympus GIF-100 flexibilis video gastroscop, Olympus, Hamburg, Németország; 9 mm átmérő, 130 cm hossz, 2,8 mm átmérőjű munkacsatorna) helyeztük be a vékonybélbe. A kutyákat a bal oldalukra fektettük. Az endoszkópot a szájüregben keresztül vezettük be, a nyelőcsövön és a gyomron át, a

duodenum transzversalis szakaszáig. Ezt követően egy Seldinger-vezetődrótot (Bavarian Wire 'soft', Medi-Globe GmbH, Aachenmühle, Németország; 450 cm hossz, 0,89 mm átmérő) juttatunk le a munkacsatornán, mélyen a jejunumig. A polivinil-klorid (PVC) tápszondát (LE, 702, Borsodchem, Viniplast Kft, Budapest, Magyarország; 250 cm hossz, 2,6 mm átmérő; 8 Fr x 250 cm) a vezetődrót segítségével, a munkacsatornán vezettük le a jejunumba (**6. ábra**).

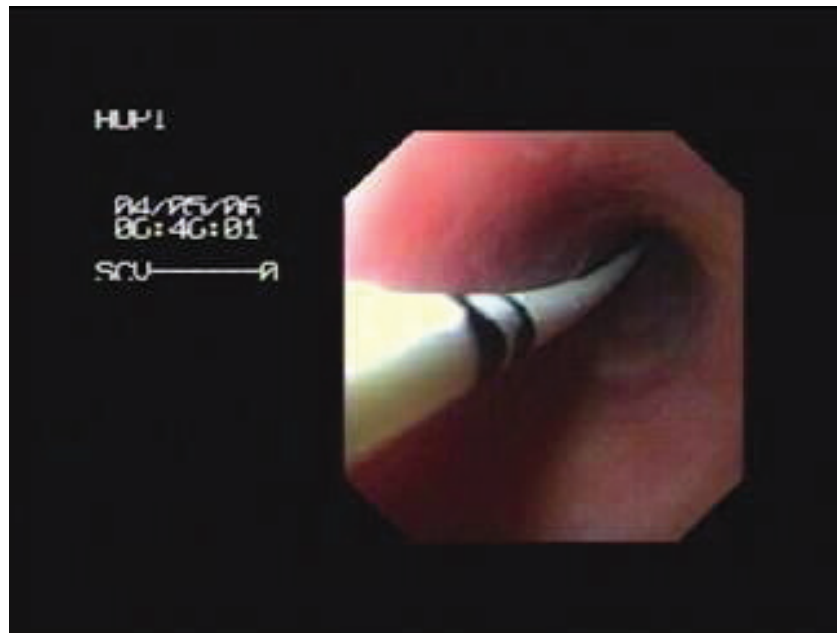


**6. ábra.** A tápszonda levezetése vezetődrót segítségével, az endoszkóp munkacsatornáján keresztül

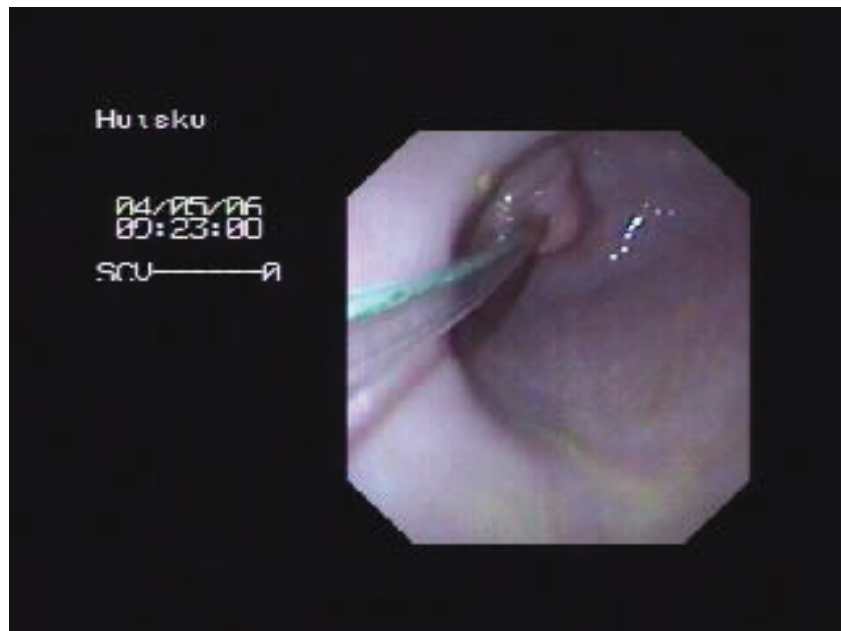
A tápszondák végét különböző távolságban helyeztük el a vékonybélben. Az 1. kutyában a tápszondát a duodenojejunalis flexurán átvezetve, a pylorustól kb. 25 cm-re jutattuk (Dyce et al., 1987). A 2. kutyában a tápszonda végét a pylorustól kb. 40 cm-re, a 3. kutyában a jejunalis fisztulához közel, a pylorustól kb. 60 cm-re helyeztük. A 2. és a 3. kutya tápszondáját a distalis végüktől kezdve, 20 centiméterenként, alkoholos tollal jelöltük meg a behelyezést megelőzően, azért, hogy a tápszonda jejunalis szakaszának hosszát precízebben meg tudjuk határozni (**7. ábra**). A következő jelöléseket alkalmaztuk: 20 cm = 1 vonal, 40 cm = 2 vonal, 60 cm = 3 vonal.

Az endoszkóp eltávolításakor a tápszondát és a vezetődrótot az éhbélben tartottuk. Ezután az endoszkópot visszahelyeztük a gyomorba, hogy ellenőrizzük a tápszonda megfelelő lefutását (**8. ábra**). Annak érdekében, hogy elkerüljük a tápszonda feltekeredését és szögbe

törését a gyomorban, a felesleges részét visszahúztuk a szájüreg felé, a gyomor kigömbölete mentén.



7. ábra. A tápszondán lévő jelölés endoszkópos képe

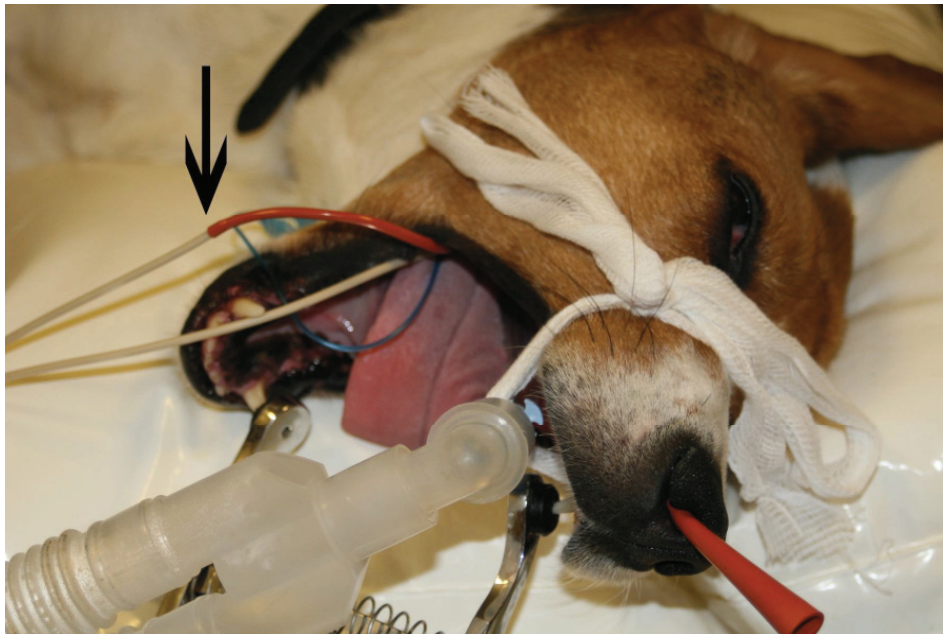


8. ábra. A pyloruson áthaladó tápszonda endoszkópos képe

Az endoszkópos módszert egy hordozható fluoroszkóppal (BV 22, Philips, Amsterdam, Hollandia) ellenőriztük mindhárom kutyában. Az 1. kutyában a tápszonda distalis végét a fisztula helyezéséhez viszonyítottuk a fluoroszkóppal. Amikor a tápszonda

a helyén volt, eltávolítottuk a Seldinger-drótot. A tápszonda szájüreg felőli végét megjelöltük alkoholos tollal, az orrnyílások magasságában.

Végül egy lidokain kenőccsel bevont gumi katétert helyeztünk az alsó orrjáraton át a nasopharynxba, majd a szájüregbe. A tápszonda szájüregben lévő végét és a gumi katétert szorosan összeillesztettük (**9. ábra**), és a tápszondát a nasopharynxon keresztül az orrnyílás felé húztuk addig, amíg a jelölés az orrnyílást el nem érte (**10. ábra**). A tápszondát bőrvarratokkal rögzítettük az orrnyílás mellé, az orrhát közepére és a homlok bőrére. A tápszondák védelme érdekében a kutyákra védőgallért raktunk az ébredésüket követően (**11. ábra**).



**9. ábra.** A tápszonda szájüregben lévő végének szoros összeillesztése – az orrnyíláson, majd a nasopharynxon át – a szájüregbe bevezetett gumi katéterrel (ld. a nyilat)





**10. ábra.** A gumi katéterhez szorosan hozzáillesztett tápszonda átvezetése a nasopharynxon keresztül az orrüregbe



**11. ábra.** Az orrnyílás mellett, az orrhát és a homlok bőrén varratokkal rögzített tápszonda extraintestinalis helyeződése védőgallérral ellátott kutyában

#### *A tápszonda helyeződésének ellenőrzése*

Az endoszkópos elhelyezést követően vetrodorsalis röntgenfelvételen (Bennet, Life Med, Edison, NJ; Fuji digital system, Tamro, Finnország) ellenőriztük a tápszonda megfelelő

lefutását **(12. ábra)**. Röntgenfelvételt készítettünk továbbá a jejunalis táplálás második és harmadik napján, valamint a tápszonda eltávolítását megelőzően, annak érdekében, hogy dokumentáljuk a tápszonda helyeződését és az esetleges proximális elmozdulását. A tápszonda vékonybélbeli hosszát lemértük egy számítógépes programmal (Jivex Image Report, VISUS Technology Transfer GmbH, Bochum, Németország) azért, hogy az így kapott eredményt összevessük az endoszkópos módszerrel megbecsült hosszal. A proximális elmozdulás mértékének megítélése érdekében a méréseinket megismételtük a kísérlet utolsó napján, a tápszonda eltávolítását megelőzően is.



**12. ábra.** A tápszonda vékonybélbeli lefutása ventrodorsalis röntgenfelvételen (ld. nyilakat)

### *Jejunalis táplálás*

A jejunalis táplálást a tápszonda rögzítését követően, átlagosan 30 perccel a generalis anaesthesia megszüntetése után kezdtük meg, amikor állatok teljesen felébredtek. A négy napos jejunalis táplálás során egy kereskedelmi forgalomban kapható, folyékony tápoldatot adagoltunk (Royal Canin – Waltham Convalescence Support, Concentration Instant, Masterfood, Ausztria), fokozatosan növekvő mennyiségben, 4–8 ml/ttkg/óra sebességgel **(13. ábra)**. A táplálást éjszakára felfüggesztettük. A napi energiaigényt (fenntartó energiaigény:

maintenance energy requirement, MER) fokozatosan növekvő mennyiségű tápszerrel fedeztük (1,4 kcal/ml). Az első nap beadtuk a MER 1/3-át, a második nap a 2/3-át, a harmadik és a negyedik napon a MER teljes mennyiségét. A MER-t a nyugalmi energiaigény (resting energy requirement, RER) segítségével számítottuk, ahol a MER az  $1,3 \times \text{RER}$ , és a RER a  $30 \times \text{ttkg} + 70$  képlet szerint számítható (Remillard et al., 2000). A folyékony tápszert egy kereskedelmi forgalomban kapható szerelékkel (Flocare Univerzális Gravitációs szerelék; Egis – Nutricia, Budapest, Magyarország) adagoltuk. A MER teljes mennyiségét nyolc óra alatt adtuk be. A kísérlet alatt a kutyák folyamatosan friss ivóvízhez juthattak. A táplálás végeztével 20 ml ivóvízzel mostuk át a tápszondákat.

A tápszondákat az 1. kutyában a hatodik nap reggel, a 2. és a 3. kutyában az ötödik napon távolítottuk el. Az 1. kutyának, az ötödik napon, szájon át konzerv táplálékot (Hill's Science Plan; Hill's Pet Nutrition Inc., Topeka, USA) adtunk. Eközben a nasojejunális tápszondát a helyén hagytuk, hogy a táplálást követően vékonybél tartalmat nyerjünk rajta keresztül.



**13. ábra.** Nasojejunális táplálás kutyában

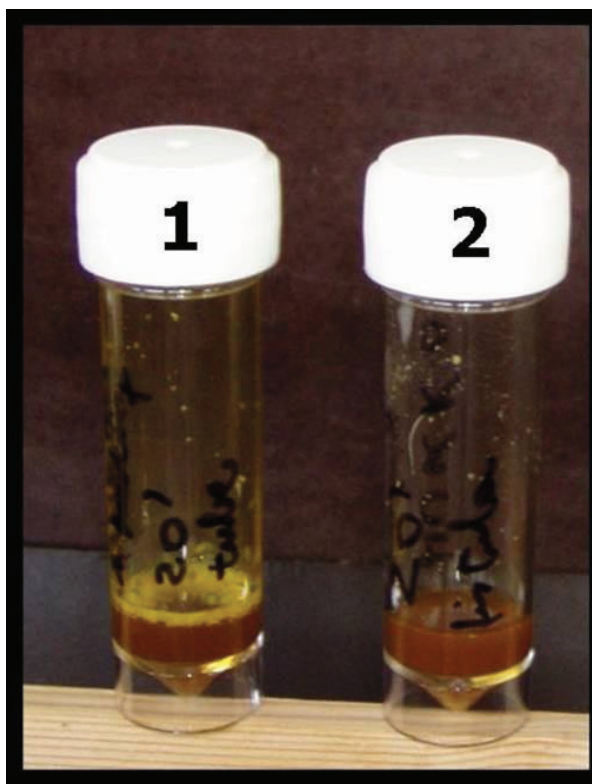
### *Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok*

A kísérlet kezdete előtt megvizsgáltuk az állatokat. Feljegyeztük a kutyák általános állapotát, testtömegét és testtömeg indexét, valamint vért vettünk tőlük. A kísérlet alatt naponta négyszer ellenőriztük az általános állapotukat, az orrnyílásuk épségét és a bélsaruk állapotát, megmértük a testtömegüket, és feljegyeztük a klinikai alapértékeket. A kutyák egészségi állapotának felmérésére – a klinikai vizsgálaton kívül –vért vettünk minden reggel, a táplálást megelőzően, a 2. és a 3. kutyában az ötödik napon, a tápszonda eltávolítása előtt, az 1. kutyában pedig a konzerv táp etetése előtt. Naponta mértük a vérszérum amiláz- és lipázaktivitását, a Spec cPL- és a CRP-értékét, valamint a következő biokémiai paramétereket: ALT,  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -glutamil-transzferáz), ALP, epesavak, albumin, total protein, karbamid, kreatinin, triglicerid, total koleszterin, glükóz, fruktózamin, total calcium, nátrium, kálium és anorganikus foszfát. A teljes vérképet az első és az utolsó napon ellenőriztük egy vérkép automatával (Cell-Dyne, 3500, Abbott Diagnostic, Espoo, Finnország). A Spec cPL-t és a CRP-t ELISA-val vizsgáltuk, állatorvosi laboratóriumban. A vérszérum amiláz- és lipázaktivitását egy kereskedelmi forgalomban kapható tesztkészlettel mértük (pancreas amiláz kit [Cat. no. 47861], Diagnosticum ZRt., Budapest, Magyarország; lipáz V.1.00.00 teszt kit [Cat. no. 74050], Bayer Healthcare LLC-ADVIA, Tarrytown, New York, USA). A biokémiai paramétereket egy állatorvosi laboratóriumban vizsgáltuk, automata fotométerrel (RX DAYTONA, Randox Laboratory Ltd., Crumlin, Észak Írország, Egyesült Királyság). A referencia értékeket a Belgyógyászati Tanszék és Klinika Klinikai Laboratóriuma (SZIE-ÁOTK), valamint a Vet Med Labor GmbH (Ludwigsburg, Németország) állapította meg.

### *Chymusvételek az éhbélből*

Jejunalis béltartalmat vettünk a jejunalis fisztulából és a nasojejunalis tápszondából egyaránt, az első napon mindegyik kutyából, a jejunalis táplálást követő 10., 20. és 30. percben (**14. ábra**). Az 1. kutyában a béltartalmat a fisztulából és a tápszondából az ötödik napon nyertük, a konzerv táp elfogyasztása után egy, és két órával. Az így nyert minta mennyiségét minden esetben feljegyeztük.





**14. ábra.** A nasojejunalis tápszondán (1) és a jejunalis fisztulán (2) keresztül levett jejunalis chymus

## Eredmények

### *A nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetése*

A tápszondát sikeresen levezettük mindhárom kutyában, átlagosan 30 perc (15–45 perc) alatt. A 2. és a 3. kutyában a tápszondán lévő jelölések segítették annak endoszkópos elhelyezését (**7. ábra**). Fluoroszkópos vizsgálattal igazoltuk, hogy a tápszonda az endoszkóppal behelyezhető volt a duodenojejunalis flexurán túlra, ami a pylorustól kb. 25–30 centiméterre helyeződik.

Közvetlenül a beavatkozás után röntgenfelvételen ellenőriztük a tápszonda intrajejunalis helyeződését, és lemértük a bélbeli hosszát (**12. ábra**). A mért és az endoszkóppal becsült tápszonda hossz megközelítőleg egyezett (**11. táblázat**). A vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy az endoszkóp önmagában alkalmas a tápszonda intrajejunalis elhelyezésére. Statisztikai analízist nem végeztünk a kis egyedszám miatt.

**11. táblázat.** Endoszkópos módszerrel és röntgenfelvételen mért intrainestinalis tápszonda hossz összehasonlítása három egészséges beagle kutyában

Kutyák sorszáma	Postpyloricus tápszonda hossz (cm)			
	Endoszkópos becslés	Röntgenfelvételen mért eredmény		
		<i>Első nap</i>	<i>Az eltávolítás napján</i>	<i>Különbség</i>
1	25	27	24	3
2	40*	42	33	9
3	60*	70	67	3

\*Becslés a tápszonda jelölésével.

#### *A tápszonda helyeződésének ellenőrzése*

A tápszonda helyeződését a kísérlet alatt háromszor ellenőriztük ventrodorsalis röntgenfelvételen (**12. ábra**). A pylorus és a tápszonda distalis vége közötti távolságot lemértük a behelyezés előtt és az eltávolítás után, és megállapítottuk, hogy a tápszonda mindhárom kutyában az éhbélben maradt, egyedenként eltérő mértékű, 3–9 cm-es proximális elmozdulással (**11. táblázat**). Az 1. kutyában a konzerv táp elfogyasztása után sem mozdult el proximálisan a tápszonda. Az enterális táplálás végeztével, illetve a jejunalis chymus vételét követően a tápszonda rövid anaesthesiában, szájon át könnyen kihúzható volt. Eltávolítását követően azt tapasztaltuk, hogy a gyomorban, illetve a vékonybélben lévő szakasza megkeményedett, feltehetően a gyomorsavnak és az enzimikus hatásoknak köszönhetően.

#### *Jejunalis táplálás*

A folyékony tápszert problémamentesen adagoltuk a tápszondán keresztül, négy egymást követő napon (**13. ábra**). A kutyák jól tűrték a nasojejunalis táplálást. A tápszonda externalis végét varratokkal rögzítettük az orrnyílások mellett, valamint a homlok bőréhez, ami elősegítette a tápszonda tolerálhatóságát. A tápszonda az állatok orrából nem mozdult ki. A kutyákra helyezett védőgallér megakadályozta, hogy a tápszondát eltávolítsák (**11. ábra**). Valamennyi kutyában a tápszonda enyhén megtört az orrnyílásoknál, valamint a körgallér szélén. A tápszondákat – más táplálási javaslatokhoz hasonlóan (Marks, 1998) – minden

táplálás előtt és után rendszeresen átmostuk 10-20 ml vízzel, így megakadályoztuk eltömődésüket.

A napi energiaigény fedezhető volt a folyékony tápszerrel; a napi adagot három egyenlő részre osztva adtuk be (**12. táblázat**). Az ad libitum vízfogyasztás nem zavarta meg a jejunalis táplálást.

Az 1. kutyának az ötödik napon, szájon át konzervtápot adtunk, úgy, hogy előtte a tápszondát nem távolítottuk el. Az etetést követően a tápszondát jejunalis chymus vételére használtuk. A szájon át való táplálás nem károsította a tápszondát, és az nem képzett linearis idegentestet a vékonybelekben.

**12. táblázat.** Folyékony tápszer adagolása nasojejunalis tápszondán keresztül három egészséges beagle kutyában

Kutyák (ttkg)	Folyékony tápszer mennyisége* (ml/kutya)			
	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap
1 (18.6)	196	392	588	588
2 (17.4)	184	368	552	552
3 (17.2)	180	361	541	541

\*Royal Canin -Waltham Convalescence Support (1,4 kcal/ml)

#### *Klinikai és laboratóriumi vizsgálatok*

*Klinikai vizsgálatok:* Az első naptól kezdve időnként tüszögést és fejrázást figyeltünk meg mindegyik kutyában, ami enyhe orrüregi érzékenységre utalt. A táplálás megkezdését követő harmadik napon észleltünk először bélsárürítést mindhárom kutyában, a bélsár normális állagú volt. Valamennyi kutya testtömege (de nem a testtömeg indexe) csökkent a kísérlet végére. Az átlagos testtömegvesztés 2,6%-os volt (1,6–3,4%). A kutyák általános állapota a kísérlet során végig jó volt, hasmenést, hányást nem figyeltünk meg.

*Laboratóriumi vizsgálatok:* Teljes vérképvizsgálatot végeztünk a kísérlet első és utolsó napján, és naponta mértük a vérszérum CRP-koncentrációját. Egyik kutyában sem tapasztaltunk kóros mértékű fehérvérsejtszám változást, azonban mindegyikben átmeneti, enyhe CRP-emelkedést figyeltünk meg. Naponta vizsgáltuk a vérszérum amiláz- és lipázaktivitását, valamint a Spec cPL-koncentrációját. A vérszérum lipázaktivitása és a Spec cPL-koncentrációja a referencia tartományon belül maradt mindhárom kutyában, de az

amilázaktivitás némi emelkedést mutatott (**13. táblázat**). A többi vizsgált paraméter a referencia értékeket nem haladta meg.

**13. táblázat.** A vérérum CRP, amiláz, lipáz és Spec cPL koncentrációja három egészséges kutya négy napos nasojejunalis táplálása során

Paraméterek és referencia értékek	Kutyák sorszáma	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap	5. nap*
CRP (mg/l) < 5 mg/l	1	0,4	<b>24,5</b>	<b>17,6</b>	<b>12,2</b>	<b>8,2</b>
	2	<b>6,7</b>	4,5	4	0,5	<b>6,5</b>
	3	< 0,1	<b>30</b>	<b>20,2</b>	<b>14,1</b>	<b>14,6</b>
Amiláz (NE/l) < 900 NE/l	1	778	636	645	765	789
	2	<b>947</b>	<b>1029</b>	838	857	<b>974</b>
	3	834	674	735	671	<b>907</b>
Lipáz (NE/l) < 800 NE/l	1	8	39	15	24	157
	2	8	50	28	20	53
	3	3	25	38	8	217
Spec cPL (µg/l) < 200 µg/l	1	64	< 30	< 30	38	< 30
	2	139	47	38	52	38
	3	< 30	< 30	< 30	< 30	< 30

\*Vérvizsgálatot az ötödik nap reggelén a 2. és a 3. kutyában a tápszonda eltávolítása előtt, az 1. kutyában a konzerv eleség elfogyasztását megelőzően végeztünk. A kóros értékek kiemelve láthatók.

#### *Chymusvételek az éhbélből*

Sikerrel vettünk jejunalis béltartalmat a jejunalis fisztulán és a nasojejunalis tápszondán keresztül is mindhárom kutyából, a táplálás első napján, a folyékony tápszer beadását követő 10., 20. és 30. percben, valamint az 1. kutyából a konzerv táp etetése után egy, és két órával. A levett minta mennyisége, függetlenül a táplálás módjától, 5–15 ml volt. Összehasonlítottuk a tápszondából, valamint a jejunalis fisztulából nyert mintákat. Így igazoltuk, hogy a tápszondán keresztül vett minta is az éhbélből származott (**14. ábra**).

## Megbeszélés

### *A nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetése*

Munkánk célja az volt, hogy kutyákra adaptáljunk egy humánorvosi vizsgálatokból ismert, nasojejunalis tápszonda elhelyezésére alkalmas endoszkópos technikát, ami lehetővé teszi a postduodenalis táplálást és a jejunalis béltartalom vételét.

Korábban a jejunalis táplálást kutyákban főleg sebészileg elhelyezett jejunostomiás tápszondán keresztül valósították meg (Cavanaugh et al., 2008). Nemrégiben PEG-J (percutan endoszkópos gastrojejunostomiás) tápszondán keresztül sikerrel tápláltak egészséges kutyákat és macskákat (Jergens et al., 2007). A sebészi módszer egyik lényeges hátránya a fokozott fertőzésveszély, ugyanis a hasfalon, illetve a bélfalon ejtett metszésen keresztül pathogen kórokozók juthatnak be a szervezetbe. A PEG-J tápszonda behelyezése ugyan kevésbé invazív, mint a sebészi módszerek, de a hasfal és a bélfal átmetszése miatt szintén aszeptikus körülményeket igényel (Jergens et al., 2007). A nasojejunalis technikáknak számos előnye van a sebészi és a PEG-J módszerekhez képest (Richter, 1999, Heuter, 2004). A percutan behelyezési technikákkal összehasonlítva a természetes testnyílásokat (így az ornyílást) használó módszerek kevésbé invazívak. Utóbbiak alkalmazása főleg a súlyosan beteg állatokban indokolt, mert azok különösen érzékenyek az invazív technikák és a hosszas altatás okozta komplikációkra. A sebészi módszerek és a PEG-J technika időigényes, ami számottevő hátrány lehet az intenzív betegek ellátásakor. A PEG-J módszer kutyákban átlagosan 45 percet (39–57 perc) vesz igénybe (Jergens et al., 2007), ezzel szemben a nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetése vizsgálatunk szerint gyorsabb, 15–45 perc. A PEG-J technika másik jellegzetessége, hogy a megfelelő adhaesiók elérése minimum 10–14 napig a vékonybélben kell tartani a tápszondát (Jergens et al., 2007). Az utóbbi módszer ezért elsősorban azoknak az állatoknak javasolt, amelyeknek egy hétnél több ideig van szüksége enteralis táplálásra. Ezzel szemben a nasojejunalis tápszonda bármikor kivehető, és a jejunalis táplálás bármikor felfüggeszthető.

A nasojejunalis technikákat összehasonlítva a fluoroszkópos módszer több szempontból előnytelen az endoszkóposhoz képest. Számottevő hátránya például, hogy a beteget és személyzetet hosszú radioaktív sugárzási idő éri. Gondot okozhat továbbá a pontatlansága. Egy tanulmányban beszámoltak arról, hogy a tapasztalt operátor is csak 74%-

ban tudta a pyloruson átvezetni a tápszondát. Ugyanebben a tanulmányban 27 esetből hétben (26%) nem sikerült a tápszondákat átvezetni a duodenojejunalis flexurán, így azokat a duodenumig vezették, a jejunum helyett (Wohl, 2006).

A kísérletünkben fluoroszkópos és röntgenvizsgálattal is igazoltuk, hogy a tápszonda behelyezése az endoszkópos módszerrel viszonylag gyors és könnyen kivitelezhető. A tápszonda egyszerűen átvezethető a duodenojejunalis flexurán, és a lefutása jól nyomon követhető. A tápszondák jelölése segítette az endoszkópos vizualizációt és a korrekt elhelyezést az éhbélben. Az endoszkóppal becsült és a röntgenfelvételen mért intrainestinalis tápszonda hossz hasonlósága rámutat, hogy az endoszkópos technikával a tápszonda megfelelően levezethető az éhbélbe (**11. táblázat**).

Tudomásunk szerint – eltekintve néhány összefoglaló munkától (Richter, 1999, Heuter, 2004) – vizsgálatunk idején nem volt olyan tanulmány, ami az endoszkóppal behelyezett nasojejunalis tápszonda levezetésének a módszerét, illetve a tápszondán keresztüli jejunalis táplálást kísérleti vagy megbetegedett állatban részletesen leírná.

Kutatásunk közlését követően, Campbell és Daley (2011) pancreatitiszes kutyákat endoszkópos technikával levezetett nasojejunalis tápszondán keresztül sikerrel tápláltak átlagosan hét napig. A táplálás során enyhe szövődmények alakultak ki, amelyek a tápszonda idő előtti kivétele nélkül orvosolhatóak voltak. Az általuk kidolgozott eljárás technikailag nehezen kivitelezhető ugyan, és eddig csak kevés esetben alkalmazták, mégis úgy véljük, hogy az endoszkópos módszernek, hasonlóan a humán tapasztalatokhoz, komoly létjogosultsága van a kutyákban is.

#### *A tápszonda helyeződésének ellenőrzése*

A tápszonda intrajejunalis helyeződését, lefutását és épségét háromszor ellenőriztük mindegyik kutyában a kísérlet alatt. A tápszonda megfelelő elhelyezése fontos a betegekben, mert a kellő mélységben, a duodenumon túlra behelyezett tápszondán keresztül hányás ellenére is folytatható a táplálás (Wohl, 2006). Egy tanulmányban négy kutyából kettőben figyelték meg egy 65 cm-s tápszonda retrográd elmozdulását a gyomorba, de a hosszabb, 95 cm-s tápszonda helyben maradt ugyanezekben a kutyákban és még 8 másikban is (Jergens et al., 2007). A kísérletünkben a tápszondák kismértékű, 3–9 cm-es proximális elmozdulását tapasztaltuk. A kis esetszámon alapuló megfigyelésünk szerint a tápszonda kellően mély (a

pylorustól legalább 40–60 cm-re történő), intrajejunalis lehelyezésével elkerülhető a jelentősebb proximális elmozdulás, és a következményes intraduodenalis vagy intragastricus táplálás, még a kísérletben használt beagleknél nagyobb testű kutyákban is.

Az 1. kutyában a konzerv eleség elfogyasztása nem befolyásolta a nasojejunalis tápszonda helyeződését. Megállapításunk azonban nem releváns nagyobb populációra, mert megfigyelésünk csak egy kutyára terjed ki. Mindazonáltal ez a tapasztalat fontos lehet elsősorban azokban a kutyákban, amelyekben a folyékony táplálékról a szilárdra való áttérés fokozatosan történik.

A vizsgálat végén az eltávolított PVC-tápszondák megkeményedését tapasztaltuk. A fokozódó merevsége miatt a tápszonda idegentestet képezhet a gyomorban és a vékonybelekben, ha a táplálás kísérletünkénél (4–5 napnál) lényegesen tovább tart. Megállapítottuk, hogy a PVC-tápszondák rövid idejű (< 1 hét) enterális táplálásra alkalmasak. Más anyagú – pl. teflon, szilikon, poliuretán – tápszondák hosszabb idejű alkalmazhatóságát további vizsgálatokkal érdemes felderíteni.

### *Jejunalis táplálás*

A kutyákat nasojejunalisan tápláltunk, négy egymást követő napon. A védőgallérok felhelyezésével meg tudtuk akadályozni, hogy a tápszondákat a kutyák eltávolítsák (**11. ábra**). Ugyanakkor gyakran tapasztaltuk a tápszondák extraintestinalis megtörését a védőgallér széle mentén és az orrnyílásoknál, annak ellenére, hogy rögzítettük azokat az orrnyílások mellett és a homlok bőréhez varratokkal, a védőgallérhoz pedig ragasztószalaggal. Mivel ez a probléma befolyásolhatja a tápszonda használhatóságát, ezért a tápszonda gyakori ellenőrzése javasolt.

A nasojejunalis tápszonda kis átmérője (2,6 mm) alapvetően meghatározza, hogy milyen tápszer használható. Megállapítottuk, hogy csak a homogenizált, koncentrált, folyékony tápszer alkalmas az etetésre. A tápszondát táplálás előtt és után – a szakirodalmi javaslatoknak megfelelően (Marks, 1998) – 20 ml ivóvízzel rendszeresen átöblítettük, így elkerültük az eltömődését.

A postduodenalis tápláláskor a tápszert folyamatosan, lassúcspepp-infúzióban szükséges adni, mert a túl gyors adagolás gastrointestinalis szövődményeket okozhat, pl.

hasmenést, hányást, hasüregi fájdalmat (Marks, 1998; Michel, 2004). Ezért a folyékony tápszert fokozatosan növekvő mennyiségben, 4–8 ml/ttkg/óra sebességgel adagoltuk, ad libitum vízfogyasztás mellett. Ily módon biztonságosan, a korábban említett szövődmények kialakulása nélkül tudtuk a tápszert beadni. A kutyák a táplálás megkezdését követően a harmadik napon normális bélsarat ürítettek.

Egy tanulmányban beszámoltak arról, hogy egészséges kutyákat és macskákat jelentősebb szövődmények kialakulása nélkül, bolusban adagolt tápszerrel tápláltak, PEG-J tápszondán keresztül (Jergens et al., 2007).

Az újabb vizsgálatok szerint lehetséges, hogy a hasnyálmirigy-gyulladásos betegekben nemcsak a pancreas „nyugalomban tartását” célzó jejunalis, hanem már a pylorus előtti táplálásnak is jótékony hatása van. Mansfield és mtsai (2011) a prepyloricus táplálás hatásait tanulmányozták súlyos, heveny hasnyálmirigy-gyulladásos kutyákban. Véleményük szerint a betegek jól tolerálták a nyelőcsőszondán keresztüli táplálást, és az enteralisan táplált kutyákban kevesebb szövődmény alakult ki, a parenteralisan táplált betegcsoporthoz képest.

Az állatok számított napi energiaigényét (első napon 1/3 MER-t, a második napon 2/3 MER-t, a harmadik és a negyedik napon 3/3 MER-t) fedezni tudtuk a nasojejunalis tápszondán keresztül adagolt folyékony tápszerrel. Ugyanakkor valamennyi kutyában körülbelül 2,6%-os fogyást tapasztaltunk a testtömeg index változása nélkül, ami feltehetően a kezdetben csökkentett, majd fokozatosan növekvő mennyiségű és energiájú táplálásnak köszönhető. A négy napos táplálási időszak alatt a kutyák teljes energiaigényét csak az utolsó két napon tudtuk fedezni. Az ismételt fizikális és laboratóriumi vizsgálatok alapján dehidráció nem okozhatta a testtömeg csökkenést.

### *Laboratóriumi vizsgálatok*

Az ismételt laboratóriumi vérvizsgálatok nem mutattak eltérést a mért paraméterekben, mindössze átmeneti CRP-emelkedést figyeltünk meg a tápszonda behelyezését követő napon (**13. táblázat**). Az átmeneti és enyhe emelkedés az altatásnak, az endoszkópos beavatkozásnak és az orr körüli manipulációnak köszönhető. Mivel a kutyák időnkénti tüszögésen kívül más tünetet nem mutattak, a CRP-koncentráció emelkedését nem okozhatta a tápszonda irritáló hatásával vagy a nem megfelelő táplálással összefüggő, jelentős gyulladás.



A jejunalis táplálás egyik legfontosabb javallata a heveny hasnyálmirigy-gyulladás, ezért a vérérum amiláz- és lipázaktivitását, valamint a Spec cPL-koncentrációt valamennyi kutyában ellenőriztük. Ezek a paraméterek nem változtak számottevően a vizsgálati időben. A 2. és a 3. kutyában a vérérum amilázaktivitásának enyhe emelkedését lehetett megfigyelni, már a tápszonda behelyezést megelőzően is. A megfigyelésünk, miszerint az intrajejunalis táplálás nem változtatta a hasnyálmirigyenzimek aktivitását a vérérumban, egyezik más tanulmányok megállapításával, mert a postduodenalis táplálás nem stimulálja a hasnyálmirigy szekréciós tevékenységét (Bodoky et al, 1991, Qin et al., 2003, Qin et al., 2007, Psáder et al., 2012). Nemrégiben egy tanulmányban arra mutattak rá, hogy egészséges kutyákban a szájon át történő táplálás sem befolyásolja a cPLI koncentrációját (James et al, 2006).

#### *Chymusvétel az éhbélből*

A kísérletünk során sikeresen vettünk vékonybél-tartalmat az éhbélből a nasojejunalis tápszondán keresztül, a jejunalis táplálás, illetve a konzerv eleség etetését követően. A nasojejunalis tápszonda behelyezésével lehetőség nyílik arra, hogy minimálisan invazív módon nyerjünk jejunalis chymust, szemben a jelenleg használt kísérleti modellel, ahol sebészileg kialakított, irreverzibilis, élethosszig tartó fisztulán keresztül lehet vékonybél-tartalmat venni (Harmoinen, 2001).

#### *A tanulmány korlátai*

Etikai okokból ugyan kisszámú kutya vett részt a kísérletben, mégis úgy becsültük, hogy három kutya elegendő lesz arra, hogy meghatározzuk a módszer időigényét, a táplálás alatt a tápszonda proximális elmozdulását, a nasojejunalis táplálás tolerálhatóságát és hatékonyságát, valamint a jejunalis chymus vételének lehetőségét a nasojejunalis tápszondán keresztül. Mindazonáltal úgy gondoljuk, hogy a fiatal felnőtt beaglekből álló vizsgálati csoportunk nem képviseli a különböző méretű és betegségű kutyák populációját. A nasojejunalis tápszonda alkalmazhatóságának megítélésére további vizsgálatok szükségesek beteg kutyákban.

## **Következtetések**

Megállapíthatjuk, hogy a minimálisan invazív módon, endoszkóppal levezetett nasojejunalis tápszonda jól tolerálható, és jól alkalmazható rövid idejű postduodenalis táplálásra egészséges kutyákban. Nagyobb testű kutyák megfelelő jejunalis táplálása érdekében a tápszonda pylorustól 40–60 cm-re való lehelyezését javasoljuk. Egyedi különbségek miatt röntgenfelvételre van szükség a tápszonda vékonybélbeli helyeződésének ellenőrzésére. Az eljárás általános alkalmazhatóságának elbírálása érdekében további vizsgálatok szükségesek nagyobb létszámú betegcsoportokban.

## ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Megállapítottuk, hogy a hypothermia és a metabolikus acidosis szignifikáns összefüggést mutat a hasnyálmirigy-gyulladás kimenetelével kutyákban.
2. Meghatároztuk a CRP-koncentráció küszöbértékét (34,3 mg/l; referenciatartomány: 0–10 mg/l) amely felett a túlélés valószínűsége 50% alatti a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában.
3. Elsőként vizsgáltuk a vérszérumban mérhető tiroxinkoncentráció és a pancreatitis súlyosságának kapcsolatát. Megállapítottuk, hogy a tiroxin vérszérumban mérhető koncentrációjának prognosztikai jelentősége van a kutyák súlyos, heveny hasnyálmirigy-gyulladásában, az alacsonyabb tiroxinkoncentráció negatív kapcsolatban áll a betegség a kimenetelével. Megállapítottuk a tiroxinszint küszöbértékét (9,92 nmol/l; referenciatartomány: 17–54 nmol/l), amely alatt a túlélés valószínűsége 50% alatti.
4. Elsőként írtuk le a nasojejunalis tápszonda endoszkópos levezetésének technikáját kutyákban. Megállapítottuk, hogy a minimálisan invazív módon, endoszkóppal levezetett nasojejunalis tápszonda jól tolerálható, és jól alkalmazható rövid idejű postduodenalis táplálásra egészséges kutyákban. Elsőként, sikerrel alkalmaztuk a nasojejunalis tápszondát jejunalis chymus vételezésére.

## MEGBESZÉLÉS

A kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának a kórjelzése és a gyógykezelése – különösen a súlyos esetekben – komoly nehézséget jelent. A gyorsan fejlődő diagnosztika és a bővülő terápiás lehetőségek ellenére a súlyos, szövődményekkel és társbetegségekkel terhelt esetekben a mortalitás magas, 27–40%-os (Ruaux és Atwell, 1998a). A hatékony gyógykezeléshez ezért nagyon fontos a szövődmények mielőbbi felismerése, de talán még fontosabb a kialakulásuk megelőzése (Cook et al., 1993, Ruaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999). A kutatásunk során az érdeklődésünk előterében az állt, hogyan lehet a kórjelzést és különösen a betegség súlyosságát pontosabban megállapítani, illetve miként lehet a gyógykezelést eredményesebbé tenni. Ennek érdekében a kutatásunk első lépéseként végeztünk egy átfogó, retrospektív felmérést, majd meghatároztuk két, részben újonnan vizsgált laboratóriumi paraméter, a tiroxin és a CRP prognosztikai értékét a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában. Végül a pancreatitis gyógykezelésében kiemelten fontos enterális táplálás lehetőségeinek tanulmányozása során kidolgoztuk a postduodenalis táplálásra alkalmas nasojejunalis tápszonda levezetésének új endoszkópos módszerét.

A retrospektív felmérésünket 80 kutya bevonásával készítettük, a betegcsoportot – mely elhullott és túlélte egyedeket is tartalmazott – a biztos diagnózis érdekében egy általunk felállított szigorú feltételrendszer alapján állítottuk össze. A tanulmányunkban vizsgáltuk a betegség előfordulását és a klinikai jellegzetességeit, valamint a nationale adatai, a klinikai adatok, a rutin laboratóriumi paraméterek és a betegség kimenetele közötti kapcsolatot. A munkánkkal a célunk egy kiegyensúlyozott, széleskörű tanulmány elkészítése volt, amely hiánypótló lehet az állatorvosi szakirodalomban. Korábban készült ugyan néhány hasonló tárgyú tanulmány, de úgy véljük, hogy ezekben a felmérésekben nem kapunk pontos képet a betegségről, mert a betegek kiválasztása vagy nem volt kellően szigorú, vagy csak elhullott eseteket vizsgáltak (Cook et al., 1993, Hess et al., 1999).

A felmérésünk hiányosságaként említhető, hogy a szigorú kritériumrendszer miatt elsősorban súlyos betegeket tanulmányoztunk, az enyhe hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő kutyák nem kerültek be a vizsgálati csoportba. Az utóbbiak megbízható vizsgálata azonban nehéz, mert a rövid, szubklinikai lefolyás és gyors felépülés miatt ezeknek a betegeknek a tulajdonosai fel sem keresik az állatorvost az esetek egy részében. A nationale adatai (fajta, kor, ivar, ivartalanítás, testkondíció) és a betegség előfordulása közötti kapcsolat

tanulmányozása során megállapítottuk, hogy a súlyos hasnyálmirigy-gyulladás elsősorban az idősebb (10 év feletti) kutyák és az ivartalanított egyedek megbetegedése. A nationale egyéb adatai és az előfordulás között nem találtunk szoros összefüggést, mely megállapításunk egyezik a korábbi felmérésekben leírt tapasztalatokkal (Cook et al., 1993; Ruaux és Atwell, 1998a, Hess et al., 1999, Mansfield et al., 2003). A fajtahajlammal kapcsolatos új eredményeink (a tacsó és a szánhúzó fajták betegségre mutatott fokozott hajlama) az eltérő magyarországi genetikai állománnyal magyarázhatóak. A betegcsoportunk adatainak tanulmányozása során a szakirodalomban leírtakhoz hasonlóan gyakran tapasztaltunk valamilyen társbetegséget (pl. cukorbetegség, hepatopathia, hyperadrenocorticismus, gastrointestinalis megbetegedés, endocardiosis) vagy súlyos szövődményt (SIRS, MODS); (Cook et al., 1993, Hess et al., 1999, Watson és Bunch, 2009). A kiegészítő vizsgálatok (széleskörű laboratóriumi vérvizsgálat és hasi ultrahangvizsgálat) a hasnyálmirigy-gyulladás tényének megállapításán túlmenően nélkülözhetetlenek a fent említett komplikációk felderítésében is.

A betegség súlyosságának mielőbbi megállapítása nagyon fontos a hatékony gyógykezeléshez. Ezt felismerve több állatorvosi munkacsoport is kidolgozott prognosztikai rendszereket (Riaux és Atwell, 1998b, Mansfield et al., 2008), amelyek alkalmazása azonban – véleményünk szerint – túlzottan időigényes a gyors terápiás beavatkozást igénylő súlyos esetekben. A kutatásunk további célja ezért az volt, hogy az egyszerűen és gyorsan meghatározható paraméterek prognosztikai szerepét vizsgáljuk. Miután a retrospektív felmérésünkben megállapítottuk, hogy a felvételtől általános állapot, a nationale adatai, a klinikai adatok és a rutin laboratóriumi paraméterek nem mutatnak szoros összefüggést a betegség kimenetelével a hypothermia és a metabolikus acidosis kivételével, a továbbiakban arra törekedtünk, hogy korábban nem vagy csak kis egyedszámon vizsgált, de más betegségek kapcsán, illetve a humán gyógyászatban ígéretesnek tűnő laboratóriumi paraméterek prognosztikai értékét tanulmányozzuk. Egyrészt célszerűnek tűnt valamelyik gyulladási marker vizsgálata, mivel a hasnyálmirigy-gyulladás súlyossága általában arányos a gyulladási folyamatok során felszabaduló citokinek, gyulladási fehérjék és egyéb mediátorok koncentrációjával (Holm et al., 2003). A legtöbb gyulladási marker koncentrációja azonban nagyon gyorsan változik (a gyulladás kialakulását követően gyorsan nő majd csökken), ami a kimutatásukat jelentősen megnehezíti, és ezért nem terjedtek el a gyakorlatban. A CRP egy pozitív akut fázis fehérje, ami ugyan egy nem specifikus paraméter (a koncentrációja bármely szövőkárosító folyamat során megemelkedik a vérben), de a többi

gyulladásos markerhez képest érzékenyen jelzi a betegség súlyosságát, gazdaságosan és egyszerűen vizsgálható, ezért az emberek hasnyálmirigy-gyulladásának kórjóslatában gyakran alkalmazzák (Ignjatovic et al., 2004). Mivel a korábbi, kis egyedszámú tanulmányokban a CRP prognosztikai értékével kapcsolatban ellentmondásos eredmények születtek (Spillmann et al., 2002, Holm et al., 2004, Mansfield et al., 2008), ezért úgy gondoltuk, hogy egy szigorú feltételek szerint összeállított betegcsoport vizsgálatával hasznosan egészíthetjük ki ezeknek a kutatásoknak az eredményeit. A tanulmányunkban a kiválasztás kritériumainak 19 kutya felelt meg, valamennyi állat súlyos hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedett. Megállapítottuk, hogy a betegek többségének ugyan kórosan magas a 24 órán belül mért CRP-koncentrációja, azonban a „túlélő” és „elhullott” betegek egyaránt magas értékei között nincs szignifikáns különbség. A CRP egyszeri vizsgálata tehát nem alkalmas a kórjóslat meghatározására, viszont a többszöri mérése, illetve a tanulmányunkban meghatározott küszöbérték alkalmazása hasznos lehet a kimenetel megítélésében.

A tanulmányunkban a másik paraméter – a tiroxin – vizsgálatának a háttérében az „euthyroid betegség szindróma” áll. Ennek a kórképnek az a lényege, hogy a pajzsmirigyhormonok koncentrációja a vérben számos, nem pajzsmirigy eredetű betegségek hatására megváltozik, miközben a betegek nem mutatják a hyper- vagy hypothyreosis klinikai tüneteit, azaz euthyroidok (Lechan, 2008, Bello et al., 2010, Aytug et al., 2011). A pajzsmirigyhormonok koncentrációjának változása (kutyák esetében elsősorban a tiroxinszint-változás) gyakran arányos a betegség súlyosságával (Kantrowitz et al., 2001, Mooney et al., 2008, Scott-Moncrieff, 2010). Az emberek hasnyálmirigy-gyulladásában kevesen (De Sola et al., 1998), a kutyák pancreatitisében pedig még egyáltalán nem vizsgálták a tiroxin prognosztikai értékét. A vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy a kutyák többségének alacsony volt a tiroxinkoncentrációja, az alacsonyabb tiroxinkoncentrációjú betegek túlélési esélyei pedig szignifikánsan rosszabbak voltak.

A kutatásunk során megállapítottuk, hogy a tiroxin egy érzékeny prognosztikai mutató, azonban a CRP-hez hasonlóan nem specifikus a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásában. A tiroxin és a CRP meghatározásával a pancreatitisesek betegek általános állapotát tudjuk hasznosan felmérni, a hasnyálmirigyben zajló gyulladásos folyamatok súlyosságának önálló megítélésére azonban ezek a paraméterek kevésbé alkalmasak, mert vérkoncentrációjuk nemcsak a pancreatitis súlyosságával arányos, hanem a súlyos hasnyálmirigy-gyulladásos kutyák esetében általában tapasztalt egyéb betegségek vagy kialakult szövődmények is jelentősen befolyásolhatják azt.

A viszonylag kis esetszámú, döntően súlyos betegeket vizsgáló tanulmányunk eredményeinek alátámasztására különböző súlyosságú hasnyálmirigy-gyulladásos esetek és nagyobb létszámú betegcsoportok vizsgálatára van szükség. A kutyák hasnyálmirigy-gyulladása és az alacsony tiroxinszint közötti összefüggések pontosabb megértése érdekében a további kutatások során célszerű lenne annak a tanulmányozása, hogy miként hatnak a gyulladásban szerepet játszó citokinek, endotoxinok és szabadgyökök a pajzsmirigyhormonszintre kutyákban, ugyanis ezzel kapcsolatban csak szórványosan állnak rendelkezésre szakirodalmi adatok (Panciera et al., 1995, Panciera et al., 2003).

A kutatásunk harmadik részében az enterális táplálás lehetőségeivel foglalkoztunk kutyákban. A vizsgálatainkat az enterális táplálásnak a szövődmények megelőzésében betöltött fontos szerepének a felismerése ösztönözte. Általánosan elfogadott ugyanis az a nézet, hogy a pancreatitis során fellépő komplikációk gyógykezelésénél sokkal fontosabb a megelőzésük, mert ha egy súlyos szisztémás vagy helyi szövődmény (pl. MODS, DIC; hasnyálmirigy-tályog) kialakul, akkor az eredményes gyógykezelés esélye jelentősen romlik (Steiner, 2010). Ezt támasztja alá a súlyos hasnyálmirigy-gyulladásos kutyák bevonásával végzett retrospektív kutatásunkban – a hagyományos gyógykezelési javaslatok alkalmazása mellett – tapasztalt magas, 40%-os elhullási arány.

A megfelelő enterális táplálással (pancreatitis esetében a hasnyálmirigyet tehermentesítő jejunális táplálással) nemcsak a súlyos malnutritio kialakulása előzhető meg, hanem a bélnyálkahártya integritása, épsége is fenntartható az enterocyták direkt táplálásával. Ezzel elkerülhető a bélbaktériumok sérült bélfalon keresztüli átszaporodása, illetve a következményes endotoxaemia, septikaemia, SIRS és MODS kialakulása (Remillard et al., 2000, Bodoky et al., 1991, Qin et al., 2003; 2007). A súlyos, válságos állapotú betegek esetében különösen fontos, hogy az altatásban történő beavatkozásokat gyorsan és minél kevésbé invazív módon végezzük el. Ezért a korábban sebészileg elhelyezett jejunális tápszondák helyett célszerűnek láttuk a természetes testnyíláson keresztül (azaz kevésbé invazív módon), rövidebb idő alatt levezethető tápszondák használatát az ilyen betegekben. A kutatásunkban a nasojejunalis tápszonda levezetésének emberekben kidolgozott és jó eredményekkel alkalmazott endoszkópos módszerét adaptáltunk kutyákra (Pap et al., 1995). A kísérletünk során – rendszeresen ismételt klinikai, laboratóriumi és műszeres kiegészítő vizsgálatokkal is alátámasztva – megállapítottuk, hogy a PVC-tápszondák alkalmasak a rövid idejű jejunális táplálásra egészséges kutyákban. Véleményünk szerint ezzel a gyors, minimálisan invazív és gazdaságos eljárással számottevően javítható a gyógykezelés

hatékonysága a pancreatitis kutyákban. Etikai okokból a kísérletben mindössze három kutyát használtunk, mert úgy gondoltuk, hogy az endoszkópos úton levezetett tápszonda alkalmazhatósága kisszámú kísérleti alany bevonásával is megbízhatóan elbírálható. Mindazonáltal az eredményeink pontosabb megítéléséhez további, különböző testméretű, beteg állatok bevonásával végzett vizsgálatokat tartunk szükségesnek, melyek során a hosszabb idejű (egy hétnél tovább tartó) táplálás érdekében javasoljuk a PVC-nél tartósabb, kevésbé irritatív anyagú tápszondák kipróbálását is.

Megállapítottuk továbbá, hogy a nasojejunalis tápszonda alkalmas jejunalis chymus mintavételére. Ez a mintavételi módszer egyedülálló lehetőséget teremt a vékonybélben zajló enzimatikus folyamatoknak és a bélflóra összetételének minimálisan invazív módon történő vizsgálatára a bélbetegségben szenvedő kutyákban is, ugyanis korábban erre csak kísérleti állatokban, tartósan behelyezett jejunalis fisztulán keresztül volt lehetőség (Harmoinen et al., 2001).

A vizsgálatainkkal új lehetőségekre mutattunk rá a kutyák hasnyálmirigy-gyulladásának prognózisa és a gyógykezelése kapcsán. Reményeink szerint új kutatási eredményeinkkel segíthetjük a kutyák súlyos hasnyálmirigy-gyulladásának diagnosztikáját, különös tekintettel a betegség kórjóslatára, továbbá javíthatjuk a gyógykezelés hatékonyságát.



## IRODALOMJEGYZÉK

1. Aytug, S., Shapiro, L. E. (2011): Euthyroid sick syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/118651-overview>.
2. Bartalena, L., Bogazzi, F., Brogioni, S., Grasso, L., Martino, E. (1998): Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol*, **138**, 603–614.
3. Bello, G., Ceaichisciuc, I., Silva, S., Antonelli, M. (2010): The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anestesiologica*, **76**, 919–929.
4. Bodoky, G., Harsányi, L., Pap, Á. (1991): Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function. *Am J Surg*, **161**, 144–148.
5. Campbell, S. A., Daley, C. A. (2011): Endoscopically assisted nasojejunal feeding tube placement: technique and results in five dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, **47**, 50–55.
6. Cavanaugh, R. P., Kovak, J. R., Fischetti, A. J., Barton, L. J., Bergman, P. (2008): Evaluation of surgically placed gastrojejunostomy feeding tubes in critically ill dogs. *J Am Vet Med Assoc*, **232**, 380–388.
7. Charles, J. A. (2007): Pancreas. In: Maxie, M. (ed) *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5<sup>th</sup> edition. W. B. Saunders Co., Philadelphia. pp. 389–408.
8. Cook, A. K., Breitschwerdt, E. B., Levine, J. F., Bunch, S. E. Linn, L. O. (1993): Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985–1990). *J Am Vet Med Assoc*, **203**, 673–679.
9. Craig, D. T., Hand, M. S. Remillard, R. L. (2000): Small animal clinical nutrition: an iterative process. In: Hand, M. S., Thatcher, C.D., Remillard, R. L. and Roudebush, P. (eds) *Small Animal Clinical Nutrition*. 4<sup>th</sup> edition. Mark Morris Institute, Topeka, KS: pp. 1–19.
10. Daminet, S., Ferguson, D. C. (2003): Influence of drugs on thyroid function in dogs. *J Vet Intern Med*, **17**, 463–472.
11. DeClue, A. (2010): Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome In: Ettinger S. J. and Feldman, E.C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders Co., St. Louis. pp. 523–527.
12. De Sola, C., Redondo, M., Pallarés, F., Redondo, E., Hortas, M. L., Morell, M. (1998): Thyroid function in acute pancreatitis. Abstract. *Rev Esp Enferm Dig*, **90**, 15–22.

13. Diaz Espineira, M. M., Mol, J. A., Peeters, M. E., Pollak, Y. W. E. A., Iversen, L., van Dijk, J. E., Rijnberk, A., Kooistra, H. S. (2007): Assessment of thyroid function in dogs with low plasma tiroxine concentration. *J Vet Intern Med*, **21**, 25–32.
14. Dyce, K. M., Sack, W. O., Wensing, C. J. G. (1987): *Textbook of veterinary anatomy*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co. pp. 420.
15. Eachempati, S. R., Hydo, L. J., Barie, P. S. (2002): Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis. Comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score. *Arch Surg*, **137**, 730–736.
16. Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J., Brunnberg, L., Kaspers, B., Kohn, B. (2009): Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *J Vet Emerg Crit Care*, **19**, 450–458.
17. González-Gasch, A., García de Casasola, G., Barba Martin, M., Herreros, B., Guijarro, C. (2009): A simple prognostic score for risk assessment in patients with acute pancreatitis. *European Journal of Internal Medicine*, **20**, e43–e48.
18. Hamvas, J., Pap, Á. (1998): A jejunális táplálás szerepe az akut nekrotizáló pancreatitis és a krónikus pancreatitis súlyos nekrozissal járó recidíváinak kezelésében. *Orvosi Hetilap*, **139**, 945–949.
19. Hamvas, J., Schwab, R., Pap, Á. (1999): Jejunal feeding in necrotising acute pancreatitis – a retrospective study. *Acta Chirurgica Hungarica*, **38**, 177–185.
20. Hamvas, J., Schwab, R., Pap, Á. (2001): Jejunal feeding in chronic pancreatitis with severe necrosis. *JOP*, **2**, 112–116.
21. Hänichen, T., Minkus, G. (1990): A retrospective study of the pathology of exocrine pancreatic diseases of dogs and cats (in German, with English summary). *Tierärztl Umsch*, **45**, 363–368.
22. Harmoinen, J. A., Mättö, J. M., Rinkinen, M. L., Wilsson-Rahmberg, M., Westermarck, E. (2001): Permanent jejunal fistula: promising method for obtaining small intestinal chyme without disturbing intestinal function. *Comp Med*, **51**, 252–256.
23. Harmoinen, J., Saari, S., Rinkinen, M., Westermarck, E. (2002): Evaluation of pancreatic forceps biopsy by laparoscopy in healthy beagles. *Vet Ther.*, **3**, 31–36.
24. Hecht, S., Henry, G. (2007): Sonographic evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* **22**, 115–121.
25. Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Shofer, F. S., Washabau, R. J. (1998): Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities

- in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986–1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **213**, 665–669.
26. Hess, R. S., Kass, P. H., Shofer, F. S., Van Winkle, T. J., Washabau, R. J. (1999): Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **214**, 46–51.
27. Heuter, K. (2004): Placement of jejunal feeding tubes for post-gastric feeding. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, **19**, 32–42.
28. Hewitt, S. A., Brisson, B. A., Sinclair, M. D., Foster, R. A., Swayne, S. L. (2004): Evaluation of laparoscopic-assisted placement of jejunostomy feeding tubes in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, **225**, 65–71.
29. Holm, J. L., Chan, D. L., Rozanski, E. A. (2003): Acute pancreatitis in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, **13**, 201–213.
30. Holm, J. L., Rozanski, E. A., Freeman, L. M., Webster, C. R. L. (2004): C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *J Vet Emerg Crit Care*, **14**, 183–186.
31. Ignjatovic, S., Majkic-Singh, N., Radenkovic, D., Gvozdenovic, M., Mitrovic, M. (2004): Diagnosis, assessment of severity and management of acute pancreatitis. *Jugoslov Med Biochem*, **23**, 229–233.
32. James, F., Mansfield, C., Steiner, J. M., Williams, D. A., Robertson, I. (2006): Pancreatic stimulation in healthy dogs fed with different diets. In: *Proceedings of the 16<sup>th</sup> European College of Veterinary Internal Medicine Congress*, Amsterdam 2006. pp. 196.
33. Jennings, M., Center, S. A., Barr, S. C., Brandes, D. (2001): Successful treatment of feline pancreatitis using an endoscopically placed gastrojejunostomy tube. *J Am Anim Hosp Assoc*, **37**, 145–152.
34. Jergens, A. E., Morrison, J. A., Miles, K. G., Silverman, W. B. (2007): Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube placement in healthy dogs and cats. *J Vet Intern Med*, **21**, 18–24.
35. Kantrowitz, L. B., Peterson, M. E., Melián, C., Nichols, R. (2001): Serum total tiroxine, total triiodothyronine, free tiroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. *J Am Vet Med Assoc*, **219**, 765–769.
36. Kemppainen, R. J., Birchfield, J. R. (2006): Measurement of total tiroxine concentration in serum of dogs and cats by use of various methods. *Am J Vet Res*, **67**, 259–265.

37. Kjelggard-Hansen, M., Lundorff Jensen, A., Kristensen, A. T. (2003): Evaluation of a commercially available human C-reactive protein (CRP) turbidometric immunoassay for determination of canine CRP concentration. *Vet Clin Pathol*, **32**, 81–87.
38. Lechan, R. M. (2008): The dilemma of the nonthyroidal illness syndrome. *Acta Biomed*, **79**, 165–171.
39. Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., Clausner, J. S. (2006): Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* **4**, 177–186.
40. Manczur, F., Vörös, K. (2000): Gastrointestinal ultrasonography of the dog: a review of 265 cases (1996–1998). *Acta Vet. Hung.*, **48**, 9–21.
41. Mansfield, C. S., Jones, B. R. (2000): Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aus Vet J*, **78**, 416–422.
42. Mansfield, C. S., Jones, B. R., Spillmann, T. (2003): Assessing the severity of canine pancreatitis. *Res. Vet. Sci.*, **74**, 137–144.
43. Mansfield, C. (2007): The Role of Parenteral Nutrition, Plasma, Pro-Kinetics and Prednisolone in Pancreatitis. In: *Proceedings of the 25<sup>th</sup> American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, Seattle, WA. 2007. pp. 520–522.
44. Mansfield, C. S., James, F. E., Robertson, J. D. (2008): Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **233**, 936–944.
45. Mansfield, C. S., James, F. E., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Robertson, I. D., Hosgood, G. (2011): A pilot study to assess tolerability of early enteral nutrition via esophagostomy tube feeding in dogs with severe acute pancreatitis. *J. Vet. Intern. Med.*, **25**, 419–425.
46. Marks, S. L. (1998): The principles and practical application of enteral nutrition. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **28**, 677–708.
47. Marks, S. L. (2010): Nasoesophageal, esophagostomy, gastrostomy, and jejunal tube placement techniques. In: Ettinger, S. J, Feldman, E. C., (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia. WB Saunders Co. pp. 333–339.
48. Martínez-Subiela, S., Cerón, J. J. (2005): Effects of hemolysis, lipemia, hyperbilirubinemia and anticoagulants in canine C-reactive protein, serum amyloid A, and ceruloplasmin assays. *Can Vet J*, **46**, 625–629.
49. Máthé, Á., Vörös, K., Papp L., Reiczigel, J. (2006): Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Vet. Hung.*, **54**, 367–385.

50. Michel, K. E. (2004): Preventing and managing complications of enteral nutritional support. *Clin Tech Small Anim Pract*, **19**, 49–53.
51. Mohr, A. J., Lobetti, R. G., Van der Lugt, J. J. (2000): Acute pancreatitis: a newly recognised potential complication of canine babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, **71**, 232–239.
52. Mooney, C. T., Shiel, R. E., Dixon, R. M. (2008): Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. *J Small Anim Prac*, **49**, 11–16.
53. Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y., Tsujimoto, H. (2008): C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *J. Vet. Med. Sci.*, **70**, 127–131.
54. Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C., Williams, D. (2004): Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **18**, 488–493.
55. Norman, J. (1998): The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg.*, **175**, 76–83.
56. Nyland, T. G., Matton, J. S., Herrgesell, E. J., Wisner, E. R. (2002): Pancreas. In: Nyland, T. G. and Mattoon, J. S. (eds) *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 2<sup>nd</sup> edition. WB. Saunders Co., Philadelphia. pp. 145–157.
57. Panciera, D. L., Helfand, S. C., Soergel, S. A. (1995): Acute effects of continuous infusions of human interleukin-2 on serum thyroid hormone concentrations in dogs. *Res Vet Sci*, **58**, 96–97.
58. Panciera, D. L., Ritchey, J. W., Ward, D. L. (2003): Endotoxin-induced nonthyroidal illness in dogs. *Am J Vet Res*, **64**, 229–234.
59. Pap, Á., Hamvas, J., Burai, M., Topa, L., Balgha, V. (1995): Endoscopic technique for placement of nasojejunal feeding tube or taking serial jejunal biopsies (abstr). *Gastroenterology*, **108**, A 382.
60. Penninck, D. (2008): Pancreas. In: Penninck, D. and d’Anjou M-A. (eds). *Atlas of Small Animal Ultrasonography*. Wiley-Blackwell, Iowa. pp. 319–337.
61. Plikat, K., Langgartner, J., Buettner, R., Bollheimer, L. C., Woenckhaus, U., Schölmerich, J., Wrede, C. E. (2007): Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*, **56**, 239–244.
62. Psáder, R., Sterczer, Á., Pápa, K., Harnos, A., Szilvási, V., Pap, Á. (2012): Effect of enteral feeding on gallbladder function in dogs. *Acta Vet Hung*, **60**, 211–222.

63. Purvis, D., Kirby, R. (1994): Systemic inflammatory response syndrome: Septic shock. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **24**, 1225–1247.
64. Qin, H. L., Su, Z. D., Gao, Q., Lin, Q. T. (2002): Early intrajejunal nutrition: bacterial translocation and gut barrier function of severe acute pancreatitis in dogs. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, **1**, 150–154.
65. Qin, H. L., Su, Z. D., Hu, L. G., Ding, Z. X., Lin, Q. T. (2003): Parenteral versus early intrajejunal nutrition: Effect on pancreatic natural course, entero-hormon release and its efficacy on dogs with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, **9**, 2270–2273.
66. Qin, H. L., Su, Z. D., Hu, L. G., Ding, Z. X., Lin, Q. T. (2007): Effect of parenteral and early intrajejunal nutrition on pancreatic digestive enzyme synthesis, storage and discharge in dog models of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*, **13**, 1123–1128.
67. R Development Core Team, (2006): R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
68. Reese, S., Breyer, U., Deeg, C., Kraft, W., Kaspers, B. (2005): Thyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogs. *J Vet Intern Med*, **19**, 491–498.
69. Remillard, R. L., Armstrong, P. J., Davenport, D. J. (2000): Assisted feeding in hospitalized patients: Enteral and parenteral nutrition. In: Hand, M. S., Thatcher, C. D., Remillard, R. L., Roudebush, P. (eds) *Small Animal Clinical Nutrition*. 4<sup>th</sup> ed. Topeka, KS: Mark Morris Institute. pp. 351–399.
70. Richter, K. (1999): Endoscopic placement of gastrostomy and jejunostomy tubes. In: Tams, T. R. (ed) *Small Animal Endoscopy*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis: Mosby. pp. 341–356.
71. Ruaux, C. G., Atwell, R. B. (1998a): General practice attitudes to the treatment of spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust. Vet. Pract.*, **28**, 67–74.
72. Ruaux, C. G., Atwell, R. B. (1998b): A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust. Vet. J.* **76**, 804–808.
73. Ruaux, C. G., Atwell, R. B. (1999): Levels of total  $\alpha$ -macroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res Vet Sci*, **67**, 83–87.
74. Ruaux, C. G., Pennington, H. L., Worrall, S., Atwell, R. B. (1999): Tumor necrosis factor- $\alpha$  at presentation in 60 cases of spontaneous canine acute pancreatitis. *Vet Immunol Immunopathol*, **72**, 369–376.

75. Ruaux, C. G. (2000): Pathophysiology of organ failure in severe acute pancreatitis in dogs. *Comp. Cont. Ed. Pract. Vet.*, **22**, 531–542.
76. Ruaux, C. G. (2003): Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clin Tech Small Anim Pract*, **18**, 245–249.
77. Schoeman, J. P., Goddard, A., Herrtage, M. E. (2007): Serum cortisol and tiroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea. *J Am Vet Med Assoc*, **231**, 1534–1539.
78. Scott-Moncrieff, J. C. R. (2010): Hypothyroidism. In: Ettinger, S. J., Feldman, E.C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders Co., St. Louis. pp. 1751–1760.
79. Spillmann, T., Korrell, J., Wittker, A., Börngen, S., Krüger, M. (2002): Serum canine pancreatic elastase and C-reactive protein for diagnosis and prognosis of acute pancreatitis in dogs. *Proceedings of 12th ECVIM-CA/ESVIM Congress*, München, 19<sup>th</sup>–21<sup>th</sup> Sep. 2002. Abstracts. p. 635.
80. Steiner, J. M. (2003): Diagnosis of pancreatitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **33**, 1181–1195.
81. Steiner, J. M., Newman, S. J., Xenoulis, P. G., Woosley, K., Suchodolski, J. S., Williams, D. A., Barton, L. (2008): Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet. Ther.* **9**, 263–273.
82. Steiner, J. M. (2010): Canine pancreatic disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E.C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders Co., St. Louis. pp. 1695–1707.
83. Sterczer, Á., Reiczigel, J., Psáder, R., Pápa, K., Vörös, K., Pap, Á. (2012): Cholangogue-induced gallbladder emptying in the diagnosis of biliary obstruction. *Acta Vet Hung*, **60**, 199–209.
84. Vörös, K. (1999): A hasnyálmirigy exokrin részének betegségei. Karsai, F., Vörös, K. (szerk) *Állatorvosi Belgyógyászat I. A kutyák és a macskák betegségei*. Második kiadás. PRIM-A-VET Állatgyógyászati Kft., Budapest. pp. 95–103.
85. Waddell, L. S., Michel, K. E. (1998): Critical care nutrition: routes of feeding. *Clin Tech Small Anim Pract*, **13**, 197–203.
86. Watson, P. J., Bunch, S. E. (2009): The exocrine pancreas. In: Nelson, R. W. and Couto, C. G. (eds) *Small Animal Internal Medicine*. 4<sup>th</sup> edition. Elsevier Mosby, St. Louis. pp. 579–596.



87. Webb, C. B., Trott, C. (2008): Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* **22**, 1263–1266.
88. Williams, D. A. (2000): Exocrine pancreatic disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 5<sup>th</sup> edition. WB Saunders Co., Philadelphia. pp. 1345–1367.
89. Williams, D. A., Steiner, J. M. (2005): Canine exocrine pancreatic disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (eds) *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6<sup>th</sup> edition. WB Saunders Co., Philadelphia. pp. 1482–1492.
90. Wohl, J. S., Hudson, J. A., Larocca, T. J. (1999): A nonsurgical method for the placement of transpyloric (nasoenteric) feeding tubes using fluoroscopic guidance in dogs. *Contemp Top Lab Anim Sci*, **38**, 65–68.
91. Wohl, J. S. (2006): Nasojejunal feeding tube placement using fluoroscopic guidance: technique and clinical experience in dogs. *J Vet Emerg Crit Care*, **16 (s1)**, S27–S33.



## PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

### Az értekezés témakörében megjelent közlemények jegyzéke

**Pápa, K.**, Psáder, R., Sterczer, Á., Pap, Á., Rinkinen, M., Spillmann, T. (2009): Endoscopically guided nasojejunal tube placement in dogs for short-term post-duodenal feeding. *J Vet Emerg Crit Care*, **19**, 554–63.

**Pápa, K.**, Máthé, Á., Abonyi-Tóth, Zs., Sterczer, Á., Psáder, R., Hetey, Cs., Vajdovich, P., Vörös, K. (2011): Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta Vet Hung*, **59**, 37–52.

**Pápa, K.**, Vajdovich, P., Sterczer, Á., Psáder, R., Vörös, K. (2012): A kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásának korszerű gyógykezelése. *Magyar Állatorv. Lapja*, **134**, 221–231.

### Egyéb, referált szaklapokban megjelent közlemények jegyzéke

**Pápa, K.**, Vörös, K., Papp, L., Fenyves, B., Németh, T. (2003): A tetanus előfordulása, klinikuma és gyógykezelése – tapasztalatok 50 kutya esete (1990–2001) kapcsán. *Magyar Állatorv. Lapja*, **125**, 303–313.

Tarpataki, N., Bagdi, N., **Pápa, K.**, Papp, L., Vörös, K. (2004): A specifikus immunterápia és hazai alkalmazásának tapasztalatai atopiás bőrgyulladásban szenvedő kutyákban. 3. Specifikus immunterápia a gyakorlatban (saját vizsgálatok). *Magyar Állatorv. Lapja*, **126**, 545–552.

Jakab, Cs., Kovács, R., B., Szabó, Gy., **Pápa, K.**, Balka, Gy., Csébi P. (2004): Negyedik agykamrai plexus chorioideus papilloma nyolcéves tibeti masztiffban. Klinikopatológiai esetismertetés. *Magyar Állatorv. Lapja*, **126**, 743–749.

Tarpataki, N., **Pápa, K.**, Reiczigel, J., Vajdovich, P., Vörös, K. (2006): Prevalence and features of canine atopic dermatitis in Hungary. *Acta Vet Hung*, **54**, 353–366.

Sterczer, Á., Reiczigel, J., Psáder, R., **Pápa, K.**, Vörös, K., Pap, Á. (2012): Cholangiography-induced gallbladder emptying in the diagnosis of biliary obstruction. *Acta Vet Hung*, **60**, 199–209.

Psáder, R., Sterczer, Á., **Pápa, K.**, Harnos, A., Szilvási, V., Pap, Á. (2012): Effect of enteral feeding on gallbladder function in dogs. *Acta Vet Hung*, **60**, 211–222.

### **Egyéb publikációk jegyzéke**

Tarpataki, N., Csébi, P., **Pápa, K.**, Perge, E., Vajdovich, P., Vörös, K. (2004): The role of cytological and histopathological examination in small animal dermatology. *Veterinary Dermatology. Suppl 1*. 63.

Vörös, K., **Pápa, K.** (2005): Érdekes esetek, tanulságos történetek: Tetanus macskában. *Kisállatpraxis*, **6**, 104–110.

**Pápa, K.** (2010): Miliaris dermatitis és eosinophil granuloma komplex macskákban. *FŐVÁROSI ÁLLATORVOS*. **1**, 20–22.

### **Az értekezés témakörében elhangzott kongresszusi beszámolók, illetve poszterek**

**Pápa, K.**, Sterczer, Á., Psáder, R., Vörös, K., Burai, M., Pap, Á. (2005): Nasojejunális tápszonda levezetése endoszkóp segítségével kutyában. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerteran*

**Pápa, K.**, Vörös, K., Abonyi-Tóth, Zs., Hetyey, Cs., Németh, T., Jakab, Cs., Diamant, Á. (2006): Az ultrahangvizsgálat, valamint az amiláz és a lipáz aktivitásának diagnosztikai értéke a kutyák heveny hasnyálmirigy-gyulladásában. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerteran*

**Pápa, K.** (2006): Akut pancreatitis laboratóriumi diagnosztikája. *Magyar Kisállatgyógyász Állatorvosok Egyesülete (HSAVA), 15. Országos Konferencia*. Budapest, 2006. április 22–23. 43–46.

**Pápa, K.,** Psáder, R., Sterczer, Á., Pap, Á., Rinkinen, M., Spillmann, T. (2007): Endoscopically guided nasojejunal tube placement in dogs for short-term post-duodenal feeding. *Proceedings of 17th ECVIM-CA Congress & 9th ESCVP Congress*, Budapest, 13<sup>th</sup>–15<sup>th</sup> Sep. 2007.

**Pápa, K.,** Sterczer, Á., Psáder, R., Spillmann, T., Pap, Á. (2007): Jejunalis táplálás egy új endoszkópos módszer segítségével behelyezett nasojejunalis tápszondán keresztül kutyában. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerstan*

**Pápa, K.** (2009): Enteralis táplálás kutyákban és macskákban. *Magyar Kisállatgyógyász Állatorvosok Egyesülete (HSAVA), 20. Országos Konferencia*. Budapest, 2009. 36–38.

Psáder, R., Sterczer, Á., **Pápa, K.,** Szilvási, V., Pap, Á. (2009): Enteralis tápszondán keresztül adott cholagóg készítmény hatása az epehólyag működésre. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerstan*

**Pápa, K.,** Máthé, Á., Psáder, R., Abonyi-Tóth, Zs., Szenes, K., Vörös, K., Sterczer, Á. (2010): C-reactive protein és a thyroxin prognosztikai értéke akut pancreatitisben megbetegedett kutyákban. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerstan*

Psáder, R., Sterczer, Á., **Pápa, K.,** Jakab, Cs., Harnos, A., Hőnich, E. (2011): Kutyák endoszkópos módszerrel vett gyomorbiopsziáinak retrospektív vizsgálata. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerstan*

Sterczer Á., Reiczigel, J., Psáder, R., **Pápa, K.,** Vörös, K., Pap, Á. (2012): Cholagóg-indukálta epehólyag-ürülés jelentősége a biliaris obstrukció diagnózisában. Retrospektív vizsgálat. *MTA Állatorvos-tudományi Bizottsága, Akadémiai beszámoló, Klinikumok, gyógyszerstan*

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a témavezetőmnek, dr. Vörös Károlynak, kollégáimnak és a társszerzőknek a munkám során nyújtott segítségüket és nélkülözhetetlen támogatásukat. Külön köszönöm a szakmai segítségét és baráti támogatását a gasztroenterológiai munkacsoport tagjainak: dr. Sterczer Ágnesnek és dr. Psáder Rolandnak, valamint dr. Balogh Nándornak és Abonyi-Tóth Zsoltnak. Kismamaként nem tudtam volna megírni az értekezésemet, ha a családom és az ismerőseim nem állnak maximálisan mellettem. Ezért nagyon hálás vagyok a kisfiamnak, a férjemnek, az édesanyámnak és az édesapámnak, valamint Gyöngyi mamának, Zoli papának és Éva néninek az irántam mutatott türelmükért, és azért a sok-sok segítségért és támogatásért, amit Tőlük kaptam.