

Akut pancreatitis jellemzése felnőttekben és gyermekekben

Ph.D. Tézis



Dr. Párniczky Andrea

Heim Pál Gyermekkorház, Budapest

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicine Intézet, Pécs

Témavezetők:

Prof. Hegyi Péter^{1,2,3}

Dr. Hritz István Ph.D.⁴

¹ Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Belgyógyászati Klinika

² Magyar Tudományos Akadémia-Szegedi Tudományegyetem Lendület Transzlációs
Gasztroenterológiai Kutatócsoport, Szeged

³ Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicine Intézet

⁴ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I.sz. Sebészeti Klinika,
Endoszkópos Laboratórium

Szeged

2017

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések.....	8
1. BEVEZETÉS	9
2. CÉLKITŰZÉSEK	9
3. MÓDSZEREK	9
3.1. Betegek és a vizsgálat kivitelezése	9
3.2. A gyermekkori pancreatitis vizsgálata- APPLE vizsgálat.....	10
3.3. A SPINK1 promter régió variánsai krónikus pancreatitisben	10
3.3.1. Betegek	10
3.3.2. DNS izolálás	10
3.3.3. Mutáció vizsgálat	10
3.3.4. Luciferáz reporter plasmidok létrehozása SPINK1 promoterral.....	11
3.3.5. Kettős luciferáz reporter gén assay	11
3.4. Statisztikai módszerek.....	11
4. EREDMÉNYEK	11
4.1. Pancreatitis felnőttkorban	11
4.1.1. Epidemiológia és etiológia.....	11
4.1.2. Diagnózis, anamnesztikus adatok és tünetek kórházi felvételnél.....	12
4.1.3. A fizikális vizsgálat a kórházi felvételnél.....	12
4.1.4. Képpalkotó vizsgálatok a kórházi felvételnél.....	12
4.1.5. Laboratóriumi paraméterek a kórházi felvételnél.....	13
4.1.6. Komplikációk.....	13
4.1.7. Konzervatív terápia	13
4.1.8. Endoszkópos terápia	14
4.1.9. Intervenció	14
4.2. Gyermekkori pancreatitis	14
4.3. A SPINK1 promter régió variánsai krónikus pancreatitisben	14
4.3.1. SPINK1 promter régió szekvenálása	14
4.3.2. A SPINK1 kódoló régió szekvenálása	15
4.3.3. A promter variánsok funkcionális vizsgálata.....	15
5. MEGBESZÉLÉS.....	16

6. ÚJ EREDMÉNYEK.....	18
6.1. Prospektív, multicentrikus, országos adatok 600 AP betegtől	18
6.2. A gyermekkori hasnyálmirigy-gyulladás elemzése.....	18
6.3. A SPINK1 promoter régió variánsok krónikus pancreatitisben	18
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	19
8. PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS	20
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	21

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények:

1. **Párniczky A**, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, Czimmer J, Sarlós P, Bajor J, Gódi S, Vincze Á, Illés A, Szabó I, Pár G, Takács T, Czakó L, Szepes Z, Rakonczay Z, Izbéki F, Gervain J, Halász A, Novák J, Crai S, Hritz I, Góg C, Sümegi J, Golovics P, Varga M, Bod B, Hamvas J, Varga-Müller M, Papp Z, Sahin-Tóth M, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis.

PLoS One. 2016 31;11(10):e0165309.

IF (2015/2016): 3.54

2. **Párniczky A**, Mosztbacher D, Zsoldos F, Tóth A, Lásztity N, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group and the International Association of Pancreatology.

Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial): Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial

Digestion. 2016 93(2):105-10.

IF (2015/2016): 1.06

3. Hegyi E, Geisz A, Sahin-Tóth M, Derikx MH, Németh BC, Balázs A, Hritz I, Izbéki F, Halász A, **Párniczky A**, Takács T, Kelemen D, Sarlós P, Hegyi P, Czakó L; Hungarian Pancreatic Study Group. SPINK1 Promoter Variants in Chronic Pancreatitis.

Pancreas. 2016 45(1):148-53.

IF (2015/2016): 2.738

A tézis tárgyához nem kapcsolódó közlemények:

1. **Párniczky A**, Hegyi E, Tóth AZ, Szűcs Á, Szentesi A, Vincze Á, Izbéki F, Németh BC, Hegyi P, Sahin-Tóth M.

Genetic Analysis of Human Chymotrypsin-Like Elastases 3A and 3B (CELA3A and CELA3B) to Assess the Role of Complex Formation between Proelastases and Procarboxypeptidases in Chronic Pancreatitis.

Int J Mol Sci. 2016 Dec 20;17(12). pii: E2148.

IF (2015/2016): 4.01

2. **Párniczky A**, Czakó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, Hritz I, Kelemen D, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, Sahin-Tóth M, Szabó F, Szentkereszti Z, Szmola R, Takács T, Tiszlavicz L, Veres G, Szűcs Á, Lásztity N; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, Hungarian Pancreatic Study Group.

Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group.

Orv Hetil. 2015 Feb 22;156(8):308-25. Review. Hungarian.

IF (2015): 0.291

3. Mosztbacher D, Farkas N, Solymár M, Pár G, Bajor J, Szűcs Á, Czimmer J, Márta K, Mikó A, Rumbus Z, Varjú P, Hegyi P, **Párniczky A**.

Restoration of energy level in the early phase of acute pediatric pancreatitis.

World J Gastroenterol. 2017 Feb 14;23(6):957-963.

IF (2015/2016): 3.8

4. Szücs Á, Marjai T, Szentesi A, Farkas N, **Párniczky A**, Nagy G, Kui B, Takács T, Czakó L, Szepes Z, Németh BC, Vincze Á, Pár G, Szabó I, Sarlós P, Illés A, Gódi S, Izbéki F, Gervain J, Halász A, Farkas G, Leindler L, Kelemen D, Papp R, Szmola R, Varga M, Hamvas J, Novák J, Bod B, Sahin-Tóth M, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group.

Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group.

PLoS One. 2017 Feb 16;12(2):e0171420.

IF (2015/2016): 3.54

5. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiborás C, Szabó I, Illes A, Petervari E, Balasko M, Marta K, Miko A, **Párniczky A**, Tenk J, Rostas I, Solymar M, Garami A.

Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials.

PLoS One. 2017 Jan 12;12(1):e0170152.

IF (2015/2016): 3.54

6. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, Solymár M, Pétervári E, Czimmer J, Márta K, Mikó A, Füredi N, **Párniczky A**, Zsiborás C, Balaskó M.

In Obesity, HPA Axis Activity Does Not Increase with BMI, but Declines with Aging: A Meta-Analysis of Clinical Studies.

PLoS One. 2016 Nov 21;11(11):e0166842.

IF (2015/2016): 3.54

7. Alfaro Cruz L, **Párniczky A**, Mayhew A, Hornung LN, Lin TK, Palermo JJ, Jackson K, Abu-El-Haija M.

Utility of Direct Pancreatic Function Testing in Children.

Pancreas. 2017 Feb;46(2):177-182.

IF (2015/2016): 2.738

8. Szentesi A, Tóth E, Bálint E, Fanczal J, Madácsy T, Laczkó D, Ignáth I, Balázs A, Pallagi P, Maléth J, Rakonczay Z Jr, Kui B, Illés D, Márta K, Blaskó Á, Demcsák A, **Párniczky A**, Pár G, Gódi S, Mosztbacher D, Szücs Á, Halász A, Izbéki F, Farkas N, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group..

Analysis of Research Activity in Gastroenterology: Pancreatitis Is in Real Danger.

PLoS One. 2016 Oct 24;11(10):e0165244.

IF (2015/2016): 3.54

9. Márta K, Farkas N, Szabó I, Illés A, Vincze Á, Pár G, Sarlós P, Bajor J, Szücs Á, Czimmer J, Mosztbacher D, **Párniczky A**, Szemes K, Pécsi D, Hegyi P.

Meta-Analysis of Early Nutrition: The Benefits of Enteral Feeding Compared to a Nil Per Os Diet Not Only in Severe, but Also in Mild and Moderate Acute Pancreatitis.

Int J Mol Sci. 2016 Oct 20;17(10).

IF (2015/2016): 4.01

10. Balázs A, Németh BC, Ördög B, Hegyi E, Hritz I, Czakó L, Czimmer J, Gódi S, Csiszkó A, Rakonczay Z Jr, **Párniczky A**, Izbéki F, Halász A, Kahán Z, Hegyi P, Sahin-Tóth M; Hungarian Pancreatic Study Group.

A Common CCK-B Receptor Intronic Variant in Pancreatic Adenocarcinoma in a Hungarian Cohort.

Pancreas. 2016 Apr;45(4):541-5.
IF (2015/2016): 2.738

11. Zsoldos F, **Párniczky A**, Mosztbacher D, Tóth A, Lásztity N, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group and the International Association of Pancreatology.
 Pain in the Early Phase of Pediatric Pancreatitis (PINEAPPLE Trial): Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial.
Digestion. 2016;93(2):121-6.
IF (2015/2016): 1.06

12. Balázs A, Ruffert C, Hegyi E, Hritz I, Czakó L, Takács T, Szepes Z, Németh BC, Gervain J, Izbéki F, Halász A, Kelemen D, Szmola R, Novák J, Crai S, Illés A, Vincze Á, Molnár Z, Varga M, Bod B, Farkas G Jr, Sümegi J, Szepes A, Dubravcsik Z, Lásztity N, **Párniczky A**, Hamvas J, Andorka C, Veres G, Szentkereszty Z, Rakonczay Z Jr, Maléth J, Sahin-Tóth M, Rosendahl J, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group.
 Genetic analysis of the bicarbonate secreting anion exchanger SLC26A6 in chronic pancreatitis.
Pancreatology. 2015 Sep-Oct;15(5):508-13.
IF (2015): 2.406

13. Szmola R, Farkas G, Hegyi P, Czakó L, Dubravcsik Z, Hritz I, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, **Párniczky A**, Rubovszky G, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szücs Á, Takács T, Tizslavicz L, Pap Á; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, Hungarian Pancreatic Study Group.
 Pancreatic cancer. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group.
Orv Hetil. 2015 Feb 22;156(8):326-39. Review. Hungarian.
IF (2015): 0.291

14. Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, Hritz I, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, **Párniczky A**, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Takács T, Tizslavicz L, Szücs Á, Czakó L; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport, Hungarian Pancreatic Study Group.
 Autoimmune pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group.
Orv Hetil. 2015 Feb 22;156(8):292-307. Review. Hungarian.
IF (2015): 0.291

15. Takács T, Czakó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Hegyi P, Hritz I, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, **Párniczky A**, Patai Á, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Tizslavicz L, Szücs Á; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport. Hungarian Pancreatic Study Group.
 Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group.
Orv Hetil. 2015 Feb 15;156(7):262-88. Review. Hungarian.
IF (2015): 0.291

16. Hritz I, Czakó L, Dubravcsik Z, Farkas G, Kelemen D, Lásztity N, Morvay Z, Oláh A, Pap Á, **Párniczky A**, Sahin-Tóth M, Szentkereszti Z, Szmola R, Szücs Á, Takács T, Tizslavicz L, Hegyi P; Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport,
 Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group.

Orv Hetil. 2015 Feb 15;156(7):244-61. Review. Hungarian.
IF (2015): 0.291

17. Balaskó M, Soós S, **Párniczky A**, Koncsecskó-Gáspár M, Székely M, Pétervári E.
 Anorexic effect of peripheral cholecystokinin (CCK) varies with age and body composition
 (short communication).

Acta Physiol Hung. 2012 Jun;99(2):166-72.
IF (2012): 0.43

18. E. Pétervári, M. Balaskó, M. Solymár, **A. Párniczky**, M. Székely, Z. Szelényi
 CCK-8 induces fever-like regulated hyperthermia and symptoms of sickness behavior in mice:
 A biotelemetric study

J Therm Biol, 2012 July;37(4):297–301.
IF (2012): 1.84

19. Faluhelyi N, Matkovits A, **Párniczky A**, Csernus V.

The in vitro and in ovo effects of environmental illumination and temperature on the melatonin
 secretion from the embryonic chicken pineal gland.

Ann N Y Acad Sci. 2009 Apr;1163:383-5.
IF (2009): 1.07

Közlemények száma:	22	(4 első szerző, IF: 8.9)
Összesített impact faktor:	47.055	

RÖVIDÍTÉSEK

AP	akut pancreatitis
ACP	alkoholos krónikus pancreatitis
ALP	alkaline phosphatase
APA	American Pancreatic Association
APPLE	Analysis of Pediatric Pancreatitis
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
CP	krónikus pancreatitis
<i>CFTR</i>	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
<i>CPA1</i>	carboxypaptidase A1
CRF	clinical research form
CRP	C-reaktiv protein
CT	computertomography
<i>CTRC</i>	chymotrypsin C
EBM	evidence based medicine
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography
GGT	gamma-glutamyl transferase
HPSG	Hungarian Pancreatic Study Group
IAP	International Association of Pancreatology
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
INSPPIRE	International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a Cure
OR	odds ratio
PCR	polymerase chain reaction
PCT	procalcitonin
<i>PRSS1</i>	kationos tripszinogén
SGOT	glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	glutamic pyruvic transaminase
<i>SPINK1</i>	serine peptidase inhibitor Kazal típus 1
UH	ultrahang
WHO	World Health Organization

1. BEVEZETÉS

Az akut hasnyálmirigy-gyulladás (AP) jelentős halálozással járó súlyos betegség (1). A betegség előfordulás a különböző országokban változó (10–100/100,000 ember) (2), és AP vezető az akut kórházi felvételt igénylő gasztrointesztinális kórképek között (3). Nagy, nemzetközi, prospektíven gyűjtött kohort szükséges a betegség pontosabb megismeréséhez. A kezelési irányelvek betartása bizonyítottan csökkenti a halálozást és/vagy a súlyos AP kialakulását (1). Az elmúlt években gyermekkori hasnyálmirigy-gyulladás előfordulása megemelkedett (4–11), de a betegség kezelését segítő nemzetközi irányelvek ennek ellenére sem állnak rendelkezésre. Sajnálatos tény, hogy az elmúlt 50 évben folyamatosan háttérbe kerültek a pankreatitisben végzett kutatások. Ezért jelen disszertáció nem csak fontos klinikai kérdéseket tesz fel, de hiánypótló is.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Cél 1.

A fő célunk, hogy magyar centrumokból, prospektíven gyűjtött adatok alapján elemezzük az AP lefolyását és validáljuk a IAP/APA evidencián alapuló irányelveket az AP kezelésében.

2.2. Cél 2.

A gyermekkori hasnyálmirigy-gyulladás területén nemzetközi, observáció klinikai vizsgálat megszervezése és kritikus mennyiségű klinikai adat és biológiai minta gyűjtése, egységes, prospektív módon (Analysis of Pediatric Pancreatitis-APPLE).

2.3. Cél 3.

Krónikus pancreatitisben szenvedő betegben a SPINK1 promoter régiójában potenciális patogén variánsok azonosítása, ezek lehetséges kapcsolatának megállapítása a SPINK1 kódoló régiójában található variánsokkal, illetve felmérni az új promoter variánsok jelentőségét.

3. MÓDSZEREK

3.1. Prospektív, multicentrikus, országos adatok 600 akut pancreatitisben szenvedő betegtől

3.1.1. Betegek és a vizsgálat kivitelezése

A vizsgálatot a Tudományos és Kutatás Etikai Bizottság jóváhagyta (22254-1/2012/EKU). Minden résztvevő aláírta a beleegyező nyilatkozatot. Hatszáz magyar beteget vontunk be 2013.

január 1-2015. január 1. között. Nyolcvanhat különböző paramétert gyűjtöttünk (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165309> S2Fig). Összeségében a kért adatok 77%-t töltötték fel a klinikusok.

3.2. A gyermekkori pancreatitis vizsgálata- APPLE vizsgálat (Analysis of Pediatric Pancreatitis APPLE Trial)

A klinikai vizsgálat protokollját szakértő gyermek pankreatológusok részvételével, 2014 novemberjében Szegeden megrendezett nemzetközi konferencián megvitattuk. A rendelkezik a releváns Tudományos és Kutatás Etikai Bizottság engedéllyel (No. ad.52499-3/2014, ETT TUKEB) és nemzetközi regisztrációval (ISRCTN 89664974). Az elektronikusan kitölthető kérdőíveket is kialakítottuk. (<http://www.pancreas.hu/studies/apple>).

3.3. A SPINK1 promter régió variánsai krónikus pancreatitisben

3.3.1. Betegek

A betegek bevonása a Magyar Hasnyálmirigy Regiszter segítségével történt (www.pancreas.hu). Minden beteg magyar volt és Helsinki Deklarációnak megfelelő etikai irányelvek szerint beleegyeztek a vizsgálatba. Összesen 100 egymással rokonságban nem álló, krónikus pancreatitisben szenvedő beteg és 100 pancreast érintő betegségtől mentes kontrollt vizsgáltunk.

3.3.2. DNS izolálás

Teljes vért gyűjtöttünk EDTA tartalmú vérvételi csövekbe és -80°C tároltuk. Genomi DNS-t izoláltuk perifériás vér fehérvérsejtjeiből QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) felhasználásával.

3.3.3. Mutáció vizsgálat

A p.N34S mutációt polymeráz láncreakció restrikciós fragment polymorphism (PCR-restriction fragment length polymorphism) azonosítottuk.

3.3.4. Luciferáz reporter plasmidok létrehozása SPINK1 promoterral

A SPINK1 gén c.-541 és c.35 közötti régióval megegyező DNS szakaszt GL3-Basic vektorba (Promega, Madison, Wis) klónoztuk, a szentjánosbogár luciferáz reporter gén elé (pGL3-SPINK1 plasmid), KpnI és HindIII restrikciós helyek segítségével. SPINK1 promotor variánsokat overlap extension PCR mutagenézissel fejeztük ki ezekben a konstrukciókban.

3.3.5. Kettős luciferáz reporter gén assay

Luciferáz expressziót a Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega) mértük. A Relatív luciferáz aktivitás a nemzetközileg elfogadott módszerek alapján történt. Az eredményeket 3-8 egymástól független transzfekcióból nyertük.

3.4. Statisztikai módszerek

Mindhárom célkitűzéshez különböző statisztikai módszereket használtunk a vizsgált paraméterek közötti összefüggések igazolására (részletesen lsd. a doktori disszertációban és a publikációkban).

4. EREDMÉNYEK

4.1. Pancreatitis felnőttkorban

4.1.1. Epidemiológia és etiológia

A kohortban, a betegek 56%-a férfi (n=335) és a 44%-a (n=265) nő volt. Az AP incidenciája megemelkedett a 33-38 év közötti férfiak körében és magas maradt 68 éves korig, ezt követően meredeken csökkent. Nőknél a leggyakrabban 53 és 78 éves életkorban fordult elő AP. A betegek többsége enyhe (61.2%), 30%-a középsúlyos, és 8.8%-a súlyos eset volt, a módosított Atlanta klasszifikáció alapján (66). A halálozás magasabb volt a súlyos AP csoportban (28.3%; $p < 0.001$) összehasonlítva a középsúlyos (0.6%) és enyhe esetekkel (0.3%). A kórházi ápolás időtartama szignifikánsan különbözött a súlyossági csoportok között (enyhe: 8.3 ± 0.2 nap; középsúlyos: 14.6 ± 0.5 nap; súlyos: 26.2 ± 3.1 nap; $p < 0.001$). A gyógykezelés költsége (csak a gyógyszerek, vizsgálatok és beavatkozások költségeivel számolva) enyhe AP esetében 99006 Ft volt; míg, súlyos AP esetében 1725135 Ft-ra emelkedett, 10 beteg költségátlagával számolva.

A leggyakoribb etiológiai tényező a biliáris betegségek (43.8%) és az alkohol abúzus (26.5%) voltak. A többi etiológiai faktorhoz képest a hyperlipidaemia előfordulása szignifikánsan ritkább volt az enyhe AP esetében, még középsúlyos és súlyos AP-ben gyakorabban találtuk, mely azt mutatja, hogy a hyperlipidaemia rizikó faktor a súlyos kórlefolyásra.

A felvételnél gyűjtött anamnesztikus adatok alapján az esetek 21.2% rekuráló epizód volt és 4.9%-ban pozitív a családi anamnézis találtunk hasnyálmirigy-gyulladás irányába.

4.1.2. Diagnózis, anamnesztikus adatok és tünetek kórházi felvételnél

Az AP betegek többsége általában 1–6 órával vagy 19–24 órával a hasi fájdalom kezdetét követően jelentkeztek a sürgősségi betegellátóhelyen. Az egészségügyi felügyelet hiánya az első négy napon erősen megemelte a rizikót a súlyos AP kialakulására és a halálra.

Az esetek 44.9%-ban mind három diagnosztikus kritérium (hasi fájdalom, emelkedett pancreas enzim szintek, képalkotóval igazolt eltérés) teljesült. Kiemelendő, hogy az enzim emelkedés hiánya rizikót jelentett súlyos AP kialakulására, míg a hasi fájdalom hiánya a halálra mutatott rizikót. Amennyiben a képalkotó vizsgálat során nem ábrázolódott pancreas eltérés a súlyos AP valószínűsége csökkent.

4.1.3. A fizikális vizsgálat a kórházi felvételnél

A magasabb BMI-hez tendenciózusan súlyosabb AP társult. Tekintettel a fizikális vizsgálatra, hasi nyomásérzékenység minden súlyos AP beteg kialakult; bár, ennek a tünetnek a hiánya kedvezett a halálra. Hasi izomvédekezés az AP betegek 6.4%-ában alakult ki, és ez a tünet emelkedett mortalitással és súlyos AP kialakulásával társult. Szisztolés vérnyomás 180 Hgmm felett vagy a 100/perc fölé emelkedett pulzus szám súlyos AP-vel járt szignifikánsan együtt.

4.1.4. Képalkotó vizsgálatok kórházi felvételnél

A kórházi felvételnél minden betegnél történt hasi ultrahang vizsgálat vagy hasi CT. A hasi ultrahang vizsgálatok során a betegek csak 74.3%-ánál áll rendelkezésre információ a tüdő státuszáról. Pleurális folyadék és/vagy tüdő infiltrátum az ultrahang vizsgálatok 6.7%-ban találtak, míg mellkas röntgen vizsgálatok 26.6%-ban és 75.6%-a a CT vizsgálatoknak

ábrázolt. Kiemelendő, hogy amennyiben felvételnél nem igazolódott tüdő érintettség nem volt halálozás.

4.1.5. Laboratóriumi paraméterek kórházi felvételnél

A súlyos AP-vel társult a 23,000/μL feletti fehérvérsejt szám (WBC) (OR 3.2; 95% CI 1.1–9.2). Továbbá az átlagos WBC szignifikánsan különbözött az enyhe és a középsúlyos, illetve az enyhe és a súlyos csoportok között. A C-reaktív fehérje (CRP) 200 mg/L felett súlyos AP-vel társult (OR 2.8; 95% CI 1.3–6.2). Az átlag CRP szint szignifikánsan különbözött az enyhe és középsúlyos, illetve enyhe és súlyos csoportok között. A procalcitonin (PCT) szint 10 U/L felett (OR 20.6; 95% CI 3.7–115.4); a triglycerid 40 mmol/L felett (OR 4.1; 95% CI 1.3–13.6); a kalcium szint 2 mmol/L alatt (OR 5.2; 95% CI 1.5–17.7) súlyos AP-vel társult. Az átlag glükóz szint szignifikánsan különbözött az enyhe és középsúlyos, illetve az enyhe és súlyos AP esetekben.

4.1.6. Komplikációk

A leggyakoribb szervi komplikáció súlyos AP-ben a pancreas (87.5%), a tüdőt (68.1%), a szívet (47.7%), a vesét (36.4%) és központi idegrendszert (11.1%) érintette. A halálozás súlyos AP-ben 6.7% légzési elégtelenség miatt történt, amennyiben több mint 24 órán át fennállt, a mortalitás 50%-ra emelkedett. Súlyos AP-ben kardiális elégtelenség nélkül 8.7% volt a halálozás, ha a szívelégtelenség több mint egy napig tartott a mortalitás 57.1%-ra emelkedett. Kiemelendő, hogy a lokális szövődmények nem emelték a halálozás kockázatát.

4.1.7. Konzervatív terápia

A kórházi felvételt követő első 24 órán alkalmazott folyadékpótlás gyakorlatával kapcsolatos adatok statisztikai analízise alapján, a súlyosságot és a mortalitást egyaránt befolyásolja a folyadék mennyisége. Az optimális folyadék mennyiség 1500 és 3500 mL között volt. Enterális táplálást a betegek 28.7% kapott. A súlyos AP-ben szenvedő betegek többsége (85.4%) kapott enterális táplálást. Súlyos AP-ben a halálozás 27%-ról 57%-ra emelkedett, amennyiben az enterális táplálás elmaradt.

Az antibiotikum alkalmazása széleskörben elterjedt volt a kohortban (77.1%-a az eseteknek). Az esetek kétharmadában az indikáció a fertőzés megelőzése volt. A mortalitásban és a súlyosságban nem volt jelentős különbség azon betegek között, akik preventív célból kaptak antibiotikumot összehasonlítva azokkal, akik fertőzés kezelésére kapták.

4.1.8. Endoszkópos terápia

Biliáris AP-ben szenvedő betegek 80.6%-ban végeztek ERCP-t. Az esetek 91.9%-ban az endoszkóp intervenciót, a diagnózist követő első 48 órában kivitelezték. Cholangitis a betegek 33.1%-ban, 81.3%-ban obstrukció fordult elő és 35.3%-nak súlyos vagy középsúlyos AP volt. Endoszkópos biliáris sphincterotómiát a betegek 71.8%-ban végeztek, míg endoszkópos pancreas sphincterotómiát csak 7%-ban. Biliáris stentet 11.2%-ban és pancreas stent 11.5%-ban helyeztek be.

4.1.9. Intervenció

A kohortunkban intervenciósz beavatkozást 26 esetben (4.3%) végeztek, melyből 62% sebészeti beavatkozás, 19% endoszkópos eljárás és 19% radiológiai intervenció voltak.

4.2. Gyermekkori pancreatitis

Az APPLE vizsgálat egy jelenleg is tartó nemzetközi vizsgálat. Mostanáig 75 akut, 32 rekuráló akut és 14 krónikus pancreatitisben szenvedő beteget vontunk be az APPLE-R vizsgálatba. Az etiológiát illetően biliáris és gyógyszer-indukálta 9-9%-ban, trauma és alkohol 2-2%-ban, post ERCP és anatómia eltérés 5-5%-ban, egyéb tényező 14-ban szerepeltek, míg az esetek 54%-ban nem sikerült kiváltó okot azonosítani (idiopáthiás). A *PRSSI*, *SPINK1*, *CFTR* és *CTRC* gének vizsgálatáig eddig 121 esetben készült el. A betegek 48,8%-ban (59/121) pathogén variánst találtunk. Genetikai eltérést *PRSSI* génben 4 esetben, *SPINK1* génben 13 esetben, *CPAI* génben 2 esetben, *CFTR* génben 15 esetben és *CTRC* génben 51 esetben találtunk. Pathogén mutáció 2 génben az alábbi kombinációban fordultak elő: 2 *PRSSI-CTRC*, 1 *PRSSI-SPINK1*, 6 *SPINK1-CTRC*, 1 *SPINK1-CFTR*, 7 *CTRC-CFTR*, 1 *CPAI-CFTR*. 62 esetben nem találtunk pathogén variánst.

Az APPLE-P vizsgálatba ezidáig 18 gyermeket vontunk be akut pancreatitissel. A részletesebb analízishez több beteg szükséges (12).

4.3. A *SPINK1* promoter régió variánsai krónikus pancreatitisben

4.3.1. *SPINK1* promoter régió szekvenálása

A körülbelül 1.2-kb *SPINK1* promoter régióban 6 különböző variánst azonosítottunk. Két gyakori polymorfizmus (c.-253T>C és c.-807C>T) a betegekben és a kontroll csoportban

egyenként előfordult. A C-allél c.-253T>C polymorphizmus esetén szignifikánsan többször fordult elő CP betegekben (19%) a kontrollhoz (10%) hasonlítva (odds ratio [OR], 2.1; 95% fiducia intervallum [95% CI], 1.2-3.8; P = 0.015). Az als csoportok analízise során, a variáns azonos frekvenciával fordult elő ACP betegekben (13.3%) és a kontrollokban (10%) (OR, 1.4; 95% CI, 0.7–2.9; P = 0.4), de szignifikánsan gyakrabban találtuk meg az ICP betegcsoportban (24.5%) (OR, 2.9; 95% CI, 1.5–5.6; P = 0.002). A c.-807C>T polymorphizmus megoszlása a betegekben (21%) és kontrollokban (17.5%) nem különbözött (P = 0.45). Három, új, heterozygota variánst azonosítottunk különböző ACP-s betegekben., c.-14G>A, c.-108G>T, és c.-246A>G, míg a heterozygota c.-215G>A variánst 3 betegben (2 ACP és 1 ICP). Az említett 4 promoter variáns közül egyiket sem találtuk meg a kontroll csoportban.

4.3.2. A SPINK1 kódoló régió szekvenálása

A c.-14G>A variáns nem társult más SPINK1 variánssal. A c.-108G>T variáns mellett, 3 gyakori polymorphizmust találtunk, intron 3-ban c.195–323C>T variánst heterozygota formában, 3 prime régió variáns c.*318A>T és c.*407C>G homozygota formában. Mindhárom betegben, akik a c.-215G>A és c.194+2T>C variáns jelen van, mutációt találtunk az intron 3-ban is. Ezek közül kettőben megtalálható volt c.*318A>T és c.*407C>G polymorphizmus heterozygota formában. A beteg c.-246A>G variánssal szintén heterozygota c.88–23A>T variánst hordozott.

4.3.3. A promoter variánsok funkcionális vizsgálata luciferáz reporter gén assay-vel

A promoter variánsok c.-14G>A, c.-108G>T, c.-215G>A, c.-246A>G, és c.-253T>C funkcionális jelentőségének vizsgálatához SPINK1 promotert hordozó luciferáz reporter plasmid constructot készítettünk és AR42J sejteket transzfektáltunk. A vad típusal összehasonlítva, a 3 variáns (c.-14G>A, c.-108G>T és c.-246A>G) statisztikailag szignifikáns csökkentette a luciferáz expresszió, 80%, 31%, és 47% reziduális aktivitásokkal. A c.-253T>C variánsnak nem volt értékelhető hatása a promoter aktivitásra, még c.-215G>A variáns emelte a luciferáz aktivitást 201%-ra.

5. MEGBESZÉLÉS

A prospektíven gyűjtött, felnőtt, klinikai beteganyagot feldolgozó közleményünk a legnagyobb kohortok közé tartozik. Tekintettel az epidemiológiára, vizsgálatunk alátámasztja más kohortok megfigyelését, melyek szerint az AP nőkben nagyobb valószínűséggel epekövességhez társul, az alkohol okozta AP gyakoribb férfiakban (13, 14), és az életkor rizikó tényező AP-ben (15). Dohányzás kapcsolatban van az AP-vel (16,17), megfigyelésünk alapján dohányzóknban nő a mortalitás súlyos AP esetén.

A hypertriglyceridaemia etiológiai faktor volt, mint ahogy más kohortokban is (18-21). A szérumban triglycerid szint 11.3 mmol/L fölött diagnosztikus, míg 5.6 mmol/L fölött gyanú hypertriglyceridaemia-indukálta akut hasnyálmirigy-gyulladásra (19). Vizsgálatunkban oki tényezőnek tekintettük a szérumban triglycerideket, amennyiben a szintjük 5.6 mmol/L fölött volt és más egyértelmű etiológiai tényező nem igazolódott. Az egyik legfontosabb új megfigyelése a tanulmányok, hogy hypertriglyceridaemia súlyos AP-vel társul. Tendencia látható a BMI emelkedése és a súlyos AP rizikójának emelkedése között is.

A laboratóriumi paramétereket illetően a fehérvérsejt szám 23,000/ μ L fölött, a CRP szint 200 mg/L fölött, a PCT szint 10 U/L felett, a kalcium szint 2 mmol/L alatt és a triglycerid szint 40 mmol/L fölött súlyos AP-vel társultak. Az átlagos glükóz szint szignifikánsan különbözött a három súlyossági csoport között.

A vizsgálatunk alátámasztja az IAP/APA nemzetközi irányelveket. AP-ben az első 24 óra igazolódott "arany idők" (22, 23). Például, D9–10 ajánlás kiemeli a kórházi felvételkor megkezdett folyadék reszuszcitáció jelentőségét. Beteganyagunkban emelkedett a mortalitás valószínűsége és a súlyosabb betegség lefolyás lehetősége, amennyiben a folyadékpótlás mértéke 1500 ml alatt vagy 3500 ml fölött volt. Ebben a vizsgálatban a betegek 71.7%-a kapta meg az ajánlott mennyiségű folyadékot. Ebben a csoportban a súlyos AP aránya csak 7.8%, míg azon betegek között, akik kevesebb mint 1500 ml vagy több mint 3500 ml folyadékot kaptak ez 14.1%-ra növekedett. Továbbá a halálozás 2.3%-ról 5.1%-ra emelkedett.

Figyelembe véve, hogy Magyarországon évente 7000 új AP-t diagnosztizálnak, feltételezhetően, 124 beteget menthetünk meg a súlyos AP kialakulásától, ha a folyadék terápiát IAP/APA nemzetközi irányelvek szerint folytatjuk. Ez 200 millió forint megtakarítást eredményezhet és 57 élet megmentésére adhat lehetőséget egy 10 milliós országban. Kelet-Európára kiterjesztve a számítást, 200 milliós populációval számolva, EBM ajánlások figyelembevétele és betartása ezrek életét mentheti meg.

A doktori disszertáció másik fő témája a gyermekkorban kezdődő hasnyálmirigygyulladás volt. Bár a gyermekkori AP előfordulása csak 2-3-szor kevesebb, mint a felnőttkori megbetegedések száma, még is korlátozott ismeretanyag áll rendelkezésre a gyermekkorban kezdődő pancreatitisről. Különböző okok tehetőek felelőssé a helyzetért: (i) kevés kutató foglalkozik a területtel, a pancreas betegek számára a genetikai vizsgálat nem elérhető vagy nem országosan megszervezett, (ii) a különböző országok között elfogadhatatlanul nagy különbség van a betegség felismerése és kimenetele között, (iii) korlátozott számú biobankok és regiszterek állnak rendelkezésre; a működőek többsége országos szinten szerveződik és nem kapcsolódnak nemzetközi konzorciumokhoz (iv) alacsony jelentőségre hivatkozva a pályázatokat gyakran elutasítják. Mindezek miatt, több nemzet összefogása nélkülözhetetlen (24).

Összefoglalva, elindítottunk egy nemzetközi obszervációs klinikai vizsgálatot (Analysis of Pediatric Pancreatitis-APPLE), hogy egységes, prospektív módon klinikai adatokat és vérmintát gyűjtsünk pancreatitisben szenvedő gyermekektől, hogy segítsük az ismertanyag hiányainak kitöltését és kialakítsunk egy egyszerű, gyermek-specifikus klinikai pontrendszert, mely használatával már felvételkor meg lehetne becsülni a betegség várható kimenetelét. Fontos megemlíteni, hogy az APPLE vizsgálat befejezése után, terveink között szerepel longitudinális utánkövetés vizsgálat megszervezése a gyermekkori pancreatitis még jobb megértésére.

Harmadrészen, a tézisben kiválasztottunk egy olyan gént, melynek variánsai, mind felnőtt, mind gyermekkorban bizonyítottan betegség rizikó fokozó. A SPINK1 promotor régió szekvenálása a magyar CP kohortban 6 különböző variánst azonosított. Ezek közül, a betegekben és a kontroll személyekben, összehasonlítható frekvenciával c.-807C>T variánst találtuk meg, melyet gyakori polymorphizmusként kell számontartani, klinikai jelentőség nélkül. A c.-253T>C variáns szignifikáns több ICP betegben fordult elő, mint kontrollban; bár hasonló dúsulást az ACP csoportban nem figyeltünk meg. A variáns funkcionális jellemzésére luciferáz reporter gén assayt alkalmaztunk. A c.-253T>C variánsnak nincs hatása a promotor aktivitásra, így ez egy ártalmatlan variáns.

6. ÚJ EREDMÉNYEK

6.1. Prospektív, multicentrikus, országos adatok 600 akut pancreatitisben szenvedő betegtől

Magyarországról ez az első, prospektíven gyűjtött adatokon alapuló közlemény az AP epidemiológiájáról, rizikó faktorairól és kezeléséről. A következő eredményeket korábban még nem publikálták:

- Hyperlipidaemia rizikó faktora a súlyosságnak.
- A szérum pancreas enzim emelkedés hiánya növelte a súlyos AP esélyét.
- A hasi fájdalom hiánya a kórházi felvételnél rizikó a mortalitásra.
- A folyadékterápia, az enterális táplálás és az intervenciós beavatkozások időzítésére vonatkozó IAP/APA evidencián alapuló irányelveitől való eltérés növeli a súlyosságot és a halálozást.

6.2. A gyermekkori hasnyálmirigy-gyulladás elemzése (Analysis of Pediatric Pancreatitis-APPLE Trial)

A gyermekkorban kezdődő pancreatitis területén ez az első, nemzetközi klinikai vizsgálat, mely egységes és prospektív módon egyaránt alkalmas korábban lezajlott (APPLE-R) és akut fázisban (APPLE-P) lévő betegek bevonására.

6.3. A SPINK1 promoter régió variánsok krónikus pancreatitisben

A gyakori SPINK1 promoter variáns c.-253T>C ebben a kohortban asszociált CP-vel. Az újonnan azonosított 3 SPINK1 promoter variánsból 2, úgy tűnik szignifikáns funkcionális hiányt okoz és a CP potentialis rizikó faktoraként kéne számotartani.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni különleges köszönetemet és rendkívüli hálámat mentoromnak és témavezetőmnek, **Prof. Hegyi Péternek**, aki rendíthetetlenül hitt a képességeimben, támogatással és kritikával segítette a munkámat. Nélküle ez a PhD tézis nem jöhetett volna létre.

Hálával tartozom **Sahin-Tóth Miklós Professzor úrnak**, aki az alap kutatás labirintusában irányított és lehetőséget adott a külföldi munkakörülmények megismerésére.

Köszönettel tartozom másik témavezetőmnek, **Dr. István Hritz** aki értékes tanácsaival és megjegyzéseivel segítette az adatfeldolgozást.

Nagyra értékelem és köszönöm a Heim Pál Gyermekkorház vezetőségének, különösképpen **Dr. Nagy Anikónak**, **Dr. Fekete Ferencnek** és **Dr. Kiss Andrásnak**, hogy lehetővé tették számomra, hogy a kutatással is foglalkozhattam.

Külön köszönet illeti **Dr. B. Kovács Judit** és **Dr. Lőrincz Margit** főorvosnőket, akik felkeltették az érdeklődésemet a gyermekgasztroenterológia iránt és **Dr. Lásztity Natáliának**, aki a pankreatológiai mélyebb megismerésére buzdított.

Ezt a munkát nem lehetett volna véghezvinni a **Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport** és a **Pancreas Laboratórium** tagjainak támogatása és aktív részvétele nélkül, kiemelve különösen a következő kollégákat: **Árva Miklósné Zsuzsa**, **Bába Márta**, **Darvasi Erika**, **Dr. Andorka Csilla**, **Dr. Balázs Anita**, **Dr. Bor Renáta**, **Dr. Czákó László**, **Dr. Czelecz Judit**, **Dr. Demcsák Alexandra**, **Dr. Gárdos László**, **Dr. Gódi Szilárd**, **Dr. Guthy Ildikó**, **Dr. Halász Adrienn**, **Dr. Hegyi Eszter**, **Dr. Horváth Emese**, **Dr. Gervain Judit**, **Dr. Ignáth Imre**, **Dr. Ila Veronika**, **Dr. Illés Dóra**, **Dr. Farkas Nelli**, **Dr. Izbéki Ferenc**, **Dr. Kui Balázs**, **Dr. Lakatos Gábor**, **Dr. Maléth József**, **Dr. Márta Katalin**, **Dr. Molnár Tímea**, **Dr. Mosztbacher Dóra**, **Dr. Németh Balázs**, **Dr. Pallagi Petra**, **Dr. Pár Gabriella**, **Dr. Pécsi Dániel**, **Dr. Rakonczay Zoltán**, **Dr. Szabó Anikó Nóra**, **Dr. Szepes Zoltán**, **Dr. Szücs Ákos**, **Dr. Takács Tamás**, **Dr. Tokodi István**, **Dr. Tomsits Erika**, **Dr. Tóth Anna**, **Dr. Varjú Péter**, **Dr. Vass, Ibolya**, **Dr. Venglovecz Viktória**, **Dr. Zsoldos Fanni**, **Fritz Rea**, **Fuksz Zoltánné Erzsébet**, **Harth Krisztina**, **Kocsisné Halas Ágnes**, **Kolaricsné Németh Mónika**, **Horváth Enikő**, **Kaán Kinga**, **Kárász Klaudia**, **Koncz Balázs**, **Juhász Márk Félix**, **Pritz Tünde**, **Répásy Zsuzsanna**, **Szakó Lajos**, **Szentesi Andrea** és a **Pancreas Regiszter** minden résztvevője. Nagyon köszönöm a támogatásukat.

Hálás vagyok **Talabér Andreának**, **Zsuppán Fabiolának**, **Dr. Bognár Zsoltnak**, **Dr. Rimanóczy Évának** a segítségükért.

Köszönet a nemzetközi tanácsadó testületnek: **Maisam Abu-el Haija, Aliye Uc, Mark Lowe, Flóra Szabó, Micheal Wilschanski, Heiko Witt, Grzegorz Oracz, David Whitcomb.**

Végül köszönettel tartozom **szüleimnek Párniczky Csillának és Péternek**, akik bátorságra és kitartásra neveltek. **Testvéremnek, Petinek** köszönöm a türelmét.

8. PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS

A disszertációban szerepelő vizsgálatokat a Magyar Tudományos Akadémia-Szegedi Tudományegyetem, Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport (LP2014-10/2014 Hegyi Péter), az Országos Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Iroda (K116634 Hegyi Péter) és az Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program (GINOP-2.3.2-15, Pécsi Tudományegyetem) támogatta. A funkcionális vizsgálatokat Sahin-Tóth Miklós Professzor úr laboratóriumában az NIH pályázata támogatta.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Gompertz M, Lara I, Fernandez L, Miranda JP, Mancilla C, Watkins G, et al. Mortality of acute pancreatitis in a 20 years period]. *Rev Med Chil.* 2013 May;141(5):562-7.
2. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Sep;38(5):539-48.
3. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012 Nov;143(5):1179-87 e1-3.
4. Lopez MJ: The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002; 140: 622–624.
5. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME: Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* 2010; 39: 5–8.
6. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati- Levy R, Cramer J, Oliver MR: Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1313–1316.
7. Park A, Latif SU, Shah AU, Tian J, Werlin S, Hsiao A, Pashankar D, Bhandari V, Nagar A, Husain SZ: Changing referral trends of acute pancreatitis in children: a 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 316–322.
8. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez A, Macías Rosales R: Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr* 2007; 96:534–537.
9. Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC: Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 591–595.
10. Pant C, Deshpande A, Olyae M, Anderson MP, Bitar A, Steele MI, Bass PF 3rd, Sferra TJ: Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000–2009. *PLoS One* 2014; 9:e95552.
11. Meyer A, Coffey MJ, Oliver MR, Ooi CY: Contrasts and comparisons between childhood and adult onset acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: 429–435.
12. A. Párniczky, D. Mosztbacher, A Tóth, B Cs Németh, A Demcsak, N Lásztity, et al. Protocols and early results of an international clinical trial on pediatric pancreatitis (APPLE). *Pancreatology.* 2016 June; 3S1(16):S117
13. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013 Jun;144(6):1252-61.
14. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas.* 2002 Nov;25(4):411-2.
15. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut.* 2008 Dec;57(12):1698-703.
16. Alexandre M, Pandol SJ, Gorelick FS, Thrower EC. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis. *Pancreatology.* 2011;11(5):469-74.
17. Yuhara H, Ogawa M, Kawaguchi Y, Igarashi M, Mine T. Smoking and risk for acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2014 Nov;43(8):1201-7.
18. Click B, Ketchum AM, Turner R, Whitcomb DC, Papachristou GI, Yadav D. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology.* 2015 Jul-Aug;15(4):313-20.
19. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Mar;48(3):195-203.
20. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014 Oct;25(8):689-94.
21. Czako L, Szabolcs A, Vajda A, Csati S, Venglovecz V, Rakonczay Z, Jr., et al. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol.* 2007 Oct 15;572(1):74-81.

22. Fisher JM, Gardner TB. The "golden hours" of management in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Aug;107(8):1146-50.
23. Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ. Early management of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Oct;27(5):727-43.
24. Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J: Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting areas in need of research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 689–693.