

AZ AKUT PANKREATITISZ KORAI SZAKASZÁNAK KEZELÉSE

Ph.D. értekezés

Gyógyszerésztudomány Doktori Iskola



Márta Katalin M.D.

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Pécs

2019

AZ AKUT PANKREATITISZ KORAI SZAKASZÁNAK KEZELÉSE

Ph.D. értekezés

Gyógyszerésztudomány Doktori Iskola

A doktori iskola vezetője: Pintér Erika, M.D., Ph.D., D.Sc.



Katalin Márta, M.D.

Transzlációs Medicina Intézet, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szentágothai János Kutatóközpont, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

Témavezető:

Hegyi Péter, M.D., Ph.D., D.Sc., MAE

Transzlációs Medicina Intézet, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Transzlációs Medicina Tanszék, Klinikai Központ I.sz. Belgyógyászati Klinika

Pécs

2019

Tartalomjegyzék

I.	Tudományos mérőszámok	3
II.	Előszó	3
III.	I. Fejezet.....	4
III.1	Bevezetés	4
III.2	Célkitűzések.....	4
III.3	Módszerek.....	4
III.3.1	Módszerek a Célkitűzés III.2.1 megválaszolására.....	4
III.3.2	Módszerek a Célkitűzés III.2.2 megválaszolására.....	5
III.4	Eredmények	5
III.4.1	Az öregedés hatása az AP súlyosságára	5
III.4.2	Az öregedés hatása az AP halálozására	6
III.4.3	Az AP kohorsz demográfiája	7
III.4.4	Az öregedés és a társbetegségek közötti kapcsolat szerepe AP-ben.....	8
III.5	Diszkusszió	10
IV.	II. Fejezet	11
IV.1	Bevezetés	11
IV.2	Célkitűzés	12
IV.3	Módszerek.....	12
IV.3.1	Cikkek keresése a meta-analízishez	12
IV.4	Eredmények	13
IV.4.1	A korai enterális táplálás hatásai súlyos AP-ben.....	13
IV.4.2	A korai enterális táplálás hatásai enyhe és közép súlyos AP-ben	14
IV.5	A GOULASH vizsgálat	14
IV.5.1	Tervezés	14
IV.5.2	A vizsgálat résztvevői	15
IV.5.3	Intervenció	16
IV.5.4	Betegek hazabocsájtása.....	16
IV.5.5	Végkimenetek.....	17
IV.5.6	Etikai engedélyeztetés és az eredmények közzététele.....	17
IV.6	Diszkusszió	17
V.	Limitációk	18
VI.	Következtetések - új megfigyelések - klinikai haszon	18
VII.	Saját munkám	19
VIII.	Jövőbeni karrier tervek	20
IX.	Köszönetnyilvánítás	21
X.	Rövidítések jegyzéke.....	22
XI.	Közlemények jegyzéke	22
XII.	Referenciák.....	25

I. Tudományos mérőszámok

Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk száma:	5	(4 első szerző)
Az értekezéshez kapcsolódó publikációk kumulatív tényezője: Q1: 5, Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0	15,714	(12,32 első szerző)
Az elfogadott/közzétett cikkek száma:	22	(4 első szerző)
A közzétett cikkek kumulatív tényezője: Q1: 20, Q2: 2, Q3: 0, Q4: 0	64,066	(12,32 első szerző)
A Google Tudós összes hivatkozásának száma: https://scholar.google.hu/citations?hl=en&user=ajPL8rgAAAAJ	76	
Hirsch Index	5	
Az MTM2 teljes idézetének száma https://m2.mtmt.hu/frontend/#view/Publication/SmartQuery/1127/	56	
Hirsch Index	4	

II. Előszó

Az akut pankreatitisz (AP) az egyik legnagyobb kihívást jelentő gasztrointesztinális betegség:

- (1) a kialakulása nem teljesen tisztázott⁶;
- (2) nincs specifikus terápiája⁷;
- (3) előfordulási aránya folyamatosan növekszik⁸; és
- (4) elfogadhatatlanul magas halálozási aránya⁹.

Sajnos a gasztrointesztinális betegségekkel foglalkozó tudósok egyre kevesebb figyelmet szentelnek az AP-nek¹⁰. Az elmúlt évtizedekben kiderült, hogy a súlyosbító események többsége az első 24 órában történik, ami nagyrészt meghatározza a betegség kimenetelét^{11,12}. El kell fogadnunk azt a tényt, hogy az AP egy „*door to the needle*” betegség, mint például a stroke vagy a myokardiális infarktus. Az irodalmi adatok alapján fontos;

- (1) megjósolni a betegség súlyosságát a felvételkor; és ami még ennél is fontosabb
- (2) a betegek kezelését a lehető legkorábban meg kell kezdeni.

Amikor 2016 januárjában csatlakoztam Hegyi professzor úr munkacsoportjához, úgy döntöttünk, hogy a fent említett klinikai kihívásokra összpontosítunk. PhD időszakom során nemcsak fontos felfedezéseket tudtunk megtenni, de kiváló esélyt is kaptam a transzlációs orvostudomány alapjainak megismerésére, beleértve a modern klinikai módszertanokat is. Az I. fejezetben a súlyosság előre jelzésére, míg a II. Fejezetben a korai kezelésre összpontosítottunk.

III. I. Fejezet

III.1 Bevezetés

Az akut pankreatitisz (AP) éves előfordulási gyakorisága 10–100 eset között van 100 000 főből ¹¹, amely az elmúlt évtizedekben növekvő tendenciát mutatott ¹². Több elmélet létezik a növekedés magyarázatára: jobb diagnosztika (pl. általánosabb hozzáférése a pankreasz enzimek mérsékléséhez) ¹³, életmódbeli tényezők (pl. elhízás, alkoholfogyasztás és dohányzás) ^{14,15} valamint a népesség elöregedése ¹⁶.

Az elmúlt fél évszázadban a várható élettartam drámaian 16 évvel emelkedett (55,4 évről 71,4 évre), ami számos változást és kihívást jelent a gazdaságnak és az egészségügyi rendszereknek. Nem kérdés, hogy az egészségügyi szakembereknek fokozottabban kell foglalkozniuk az öregedésnek a betegségek lefolyására és kimenetelére gyakorolt hatásával.

Az életkor predikciós tényezőként szerepel a különböző AP pontozási rendszerekben. Kimutatták, hogy idősebb korban súlyosabb AP és magasabb halálozási kockázat áll fenn. Mivel azonban a betegség kialakulásának kockázata az életkorral együtt nő, nem világos, hogy vajon az öregedés és/vagy a társbetegségek a legfontosabb súlyosbító tényezők. Emellett jól ismert, hogy az azonos etiológiával (pl. alkohol) kialakuló betegségek egy része gyakrabban fordul elő AP-ben. Nemzeti kohorsz analízisek a májcirrózis (LC) változó arányát mutatták alkoholos pankreatitiszben. A spanyol kohorszban 2% ³¹ volt, a cseh 16,7% ³², az indiai 8,4% ³³ és az olasz 12,5% ³⁴.

III.2 Célkitűzések

Célunk az (1) az öregedés és (2) társbetegségek hatásainak vizsgálata volt az AP kimenetelére. Továbbá szerettük volna megérteni, hogy melyek azok a tényezők melyek jobban megjósolják a halandóságot és a súlyosságot.

III.3 Módszerek

III.3.1 Módszerek a Célkitűzés III.2.1 megválaszolására

Az egyes kérdések megválaszolásához a legmegfelelőbb klinikai módszereket kell választanunk. A III.2.1 Célkitűzés megválaszolásához előzetes elemszámbecslésre volt szükség. Az AP halálozási aránya nagyon alacsony: 3/100, ezért nem meglepő, hogy 10-50 ezer beteg szükséges a kérdés precíz megválaszolásához. A meta-analízis az egyetlen olyan módszer, amely az ilyen nagy mennyiségű betegek összegyűjtésére alkalmas. A tanulmány ezen

részében szisztematikusan áttekintettük a szakirodalmat, és részletes meta-elemzést végeztünk a „*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*” (PRISMA)³⁵ útmutató alapján. A legmagasabb szintű minőség biztosítása érdekében az elemzés tervezetét előzetesen a PROSPERO nyilvántartásban regisztráltuk (CRD42017079253). Részletek a fő dolgozatban megtalálhatók.

III.3.2 Módszerek a Célkitűzés III.2.2 megválaszolására

Annak érdekében, hogy megértsük a társbetegségek hatásait az AP kimenetelére, részletes klinikai adatokra van szükség. Előzetes szakirodalmi keresést végeztünk, melyből kiderült, hogy ilyen szintű klinikai adatok sajnos nem szerepelnek a cikkekben, ezért ennek a kérdésnek a megválaszolásához meta-analízis elvégzése nem megfelelő. A II.1.2. Célkitűzés megválaszolásához hozzáférést kellett kérnünk egy magas színvonalú AP kohorszhoz. Mivel a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport az egyik legnagyobb nemzetközi AP nyilvántartással rendelkezik, nem volt nehézség a szükséges klinikai adatokhoz beszerzése. Az AP-nyilvántartás létrehozását az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (22254-1/2012/EKU). Részletek a fő dolgozatban megtalálhatók.

III.4 Eredmények

Szisztematikus keresésünk 1100 cikket eredményezett (704, 379 és 17 az Embase, PubMed és Cochrane adatbázisokban). Tizenegy további cikket találtunk az elsődlegesen kiválasztott cikkek hivatkozásaiban, melyek potenciálisan alkalmasak voltak az elemzésre. A duplikátumok és az irreleváns cikkek kizárása után összesen 33 cikk 194 702 betegét elemeztük (1. táblázat).

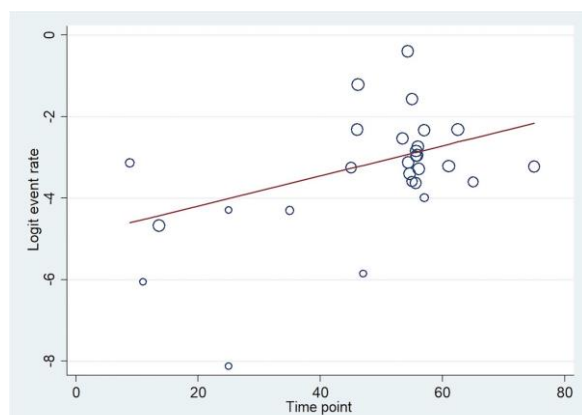
III.4.1 Az öregedés hatása az AP súlyosságára

A súlyosság elemzésére összesen 23 vizsgálat 22 451 betege volt alkalmas. 2 489 súlyos esetet találtunk melyek 7 korosztályba sorolhatók, alacsony súlyossági rátával 30 év alatt. 30 és 70 év között a súlyos esetek előfordulása folyamatosan emelkedett.

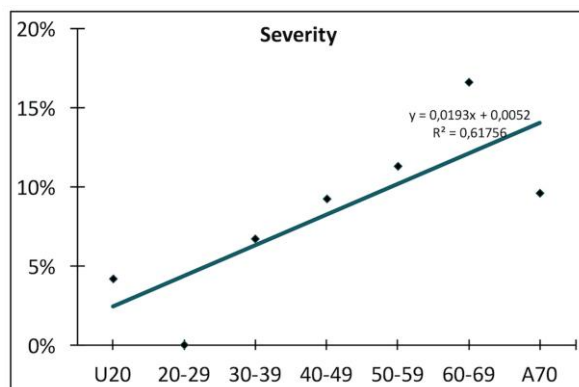
Először meta-regressziót végeztünk az életkor és a súlyosság kapcsolatának vizsgálatára (1. ábra). Az egyes korcsoportokba tartozó betegek száma rendkívül változatos volt (24 és 11933 között); azonban szignifikáns összefüggést észleltünk (együttható: 0,035 CI: 0,019-0,052, $p < 0,001$; korrigált r^2 : 31,6%). Hagyományos regressziós analízist is végeztünk, amely lineáris növekedést mutatott (0,193% /év) az U20-tól (20 alatt) az A70-ig (70 felett) (2. ábra).

Study	Sample Size	Severe Case	Mortality	Study type	modified Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale									
					Selection				Comparability	Outcome				Sum
					S1	S2	S3	S4	C1	O1.1	O1.2	O2	O3	
Abou-Asi et al 2002	156	5	14	Prospective	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
Albulushi et al 2014	174	14	0	Retrospective	1	1	0	0	1	0	1	1	1	6
Beltrán et al 2013	24	1	0	Retrospective	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
de-Madaria et al 2014	403	28	17	Prospective	1	1	1	1	0	1	0	1	1	7
Dombrowsky et al 2016	359	nd	13	Retrospective	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Gompertz 2012	128	nd	2	Retrospective	1	1	1	1	0	0	0	1	1	6
Gompertz 2013	1367	nd	115	Retrospective	1	1	1	1	0	1	0	1	1	7
González-González 2012	605	nd	30	Prospective	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Gornik et al 2013	1058	210	41	Prospective	1	1	0	1	0	0	1	1	1	6
Gürleyek et al 2005	55	13	1	Prospective	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Karpavicius et al 2016	102	20	5	Prospective	1	1	1	1	0	1	0	1	1	7
Knoefl et al 2006	310	63	8	Prospective	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8
Lautz et al 2011	211	nd	0	Retrospective	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Milherio et al 1994	91	nd	10	Retrospective	1	1	0	1	0	0	0	1	1	5
Mole et al 2016	2053	390	102	Retrospective	1	1	0	1	0	0	1	1	1	6
Muller et al 2006	109	66	8	Prospective	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Nijmeijer et al 2013	622	119	20	Prospective	1	1	0	1	0	0	0	1	1	5
Ocampo et al 2015	854	140	nd	Prospective	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
Pant et al 2014	55012	nd	509	Retrospective	1	1	0	0	0	0	0	1	1	4
Parniczky et al 2016	600	53	17	Prospective	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Radenkovic et al 2009	91	24	8	Prospective	1	1	1	1	0	1	0	1	1	7
Rashidi et al 2016	670	43	37	Prospect and Retrospect	1	1	1	1	1	1	0	1	1	8
Spanier et al 2013	78257	nd	9515	Retrospective	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7
Uomo et al 2007	1173	167	36	Prospective	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Waele et al 2007	40	14	6	Retrospective	1	1	1	1	0	1	0	1	1	7
Wang et al 2015	120	31	13	Retrospective	1	1	0	1	0	0	0	1	1	5
Wei Ho et al 2015	12284	765	nd	Retrospective	0	1	0	1	0	0	0	1	1	4
Weitz et al 2016	346	21	12	Retrospective	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Wu et al 2008	36178	nd	569	Retrospective	1	1	0	0	0	0	0	1	1	4
Yeung et al 1995	43	nd	1	Retrospective	1	1	0	0	1	0	1	1	1	6
Yue et al 2015	169	68	nd	Prospective	1	1	0	1	0	0	0	1	1	5
Zhang et al 2016	974	223	58	Retrospective	1	1	1	1	0	1	1	1	1	8
Zuidema et al 2014	64	11	3	Prospective	1	1	0	1	0	0	0	1	1	5

1. táblázat: A módosított Newcastle – Ottawa minőségértékelési skála. Három kategória látható (zöld-1 pont: alacsony kockázat; piros-0 pont: magas kockázat; sárga-0 pont: nem tisztázott kockázat). S1: nem szelektált AP etiológia; S2: bizonyított AP diagnózis; S3: az AP diagnózisát a legfrissebb irányelvek alapján határozták meg; S4: nem szelektált súlyossági esetek. C1: összehasonlíthatóság, években megadott pontos korszakok. O1.1: a legfrissebb irányelvek szerint meghatározott súlyosság; O1.2: leírt halálozás (kórházi és pankreasz betegséggel összefüggő); O2 – O3: a halálozás és súlyosság meghatározásához megfelelő nyomon követés.



1. ábra: A súlyosság meta-regressziója. Az ábrán 23 tanulmányból származó 29 adat látható, ahol x=kor (átlag), y=logit eseményfrekvencia: $\ln(p/1-p)$. A kör átmérője mutatja az egyes tanulmányok súlyát a véletlen hatásmodell alapján. A meta-regresszió jelentős (szignifikáns, $p < 0,001$) összefüggést mutat az életkor és a súlyosság között ($r^2 = 31,6$), ezért a súlyos esetek kialakulásának kockázata az öregedéssel nő.

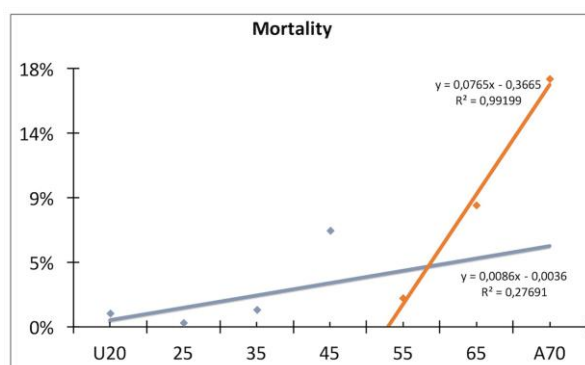


2. ábra: A súlyosság konvencionális regressziója. A hagyományos regresszió, amely független a csoportok különböző betegségeinek torzításától, lineáris emelkedést mutat (0,193% /év) a fiataloktól az öregkorig.

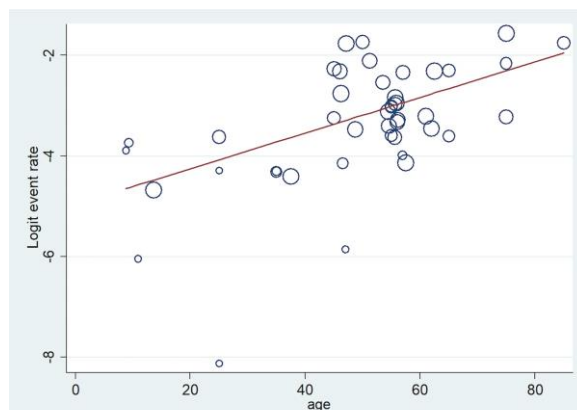
III.4.2 Az öregedés hatása az AP halálozására

30 tanulmány tartalmazott halandóságra vonatkozó adatot 181 395 beteg bevonásával (1. táblázat)^{16,45-57,60,62-76}. 11 170 halálos esetet találtunk a hét korcsoportban, legmagasabb

arányban a 40-49 és A60 csoportokban. A 20 éves kor alatti betegek esetében a halálozási arány 0,9% volt, egy folyamatos és lineáris emelkedést mutatva 59 éves korig. Ezen kor felett a halálozás ugrásszerűen nőtt, 9-szer nagyobb arányú emelkedést mutatva (3. ábra). A halálozási arány 20 és 59 év között minden egyes évvel 0,086%-kal nőtt, azonban 59 és 70 között 0,765%/év (3. ábra). Összességében a 70 év feletti betegek mortalitási aránya 19-szer magasabb volt, mint a 20 év alatti betegeké. A halálozási arányok növekedését az évek függvényében forest plotok bizonyították.



3 ábra. A halandóság hagyományos regressziója. A hagyományos regresszió a halálozás tekintetében lineáris emelkedést mutat 59 éves korig, azonban ezen kor felett 70 éves korig 9-szer magasabb arányban emelkedett.

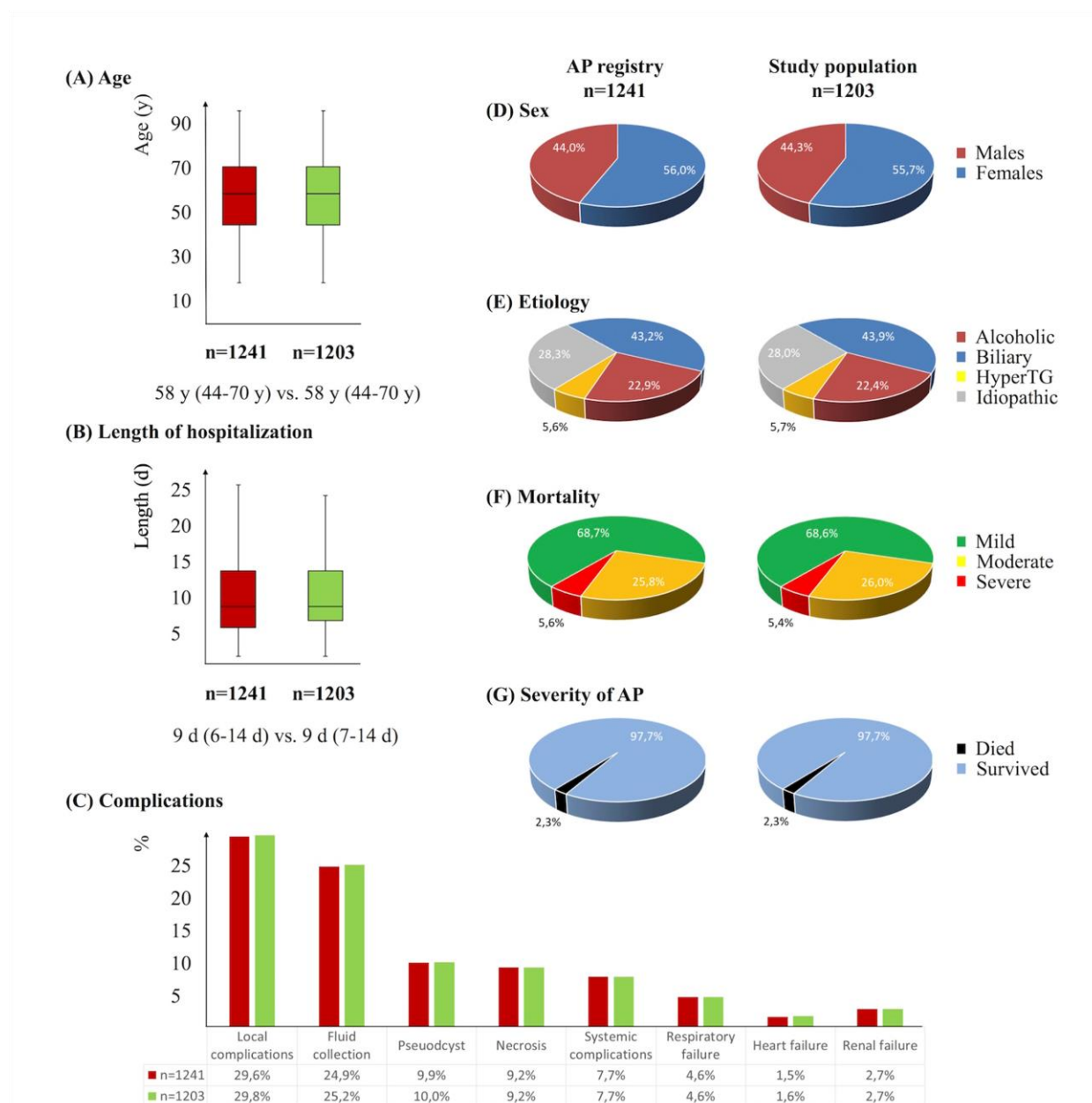


4. ábra: A mortalitás meta-regressziója. Az ábrán 30 vizsgálat 43 adata látható, ahol x = kor (átlag), y = logit eseményfrekvencia: $\ln(p / 1-p)$, a kör átmérője mutatja az egyes vizsgálatok súlyát a betegpopuláció mérete alapján. A meta-regresszió jelentős (szignifikáns) összefüggést mutat ($p = 0,022$) az életkor és a halálozás kapcsolataként.

A mortalitás meta-regressziós analízise szignifikáns különbséget mutatott (együttható: 0,037 CI: 0,006-0,068, $p = 0,022$; korrigált r^2 : 13,8%, 4. ábra). A publikációs torzítás vizsgálatát funnel plot és Egger-teszttel (CI: -0,901–9,234; $p = 0,104$) végeztük el, mely enyhe aszimmetriát mutatott, azonban az Egger tesztprofilja alapján a torzítás valószínűtlennek mutatkozik.

III.4.3 Az AP kohorsz demográfia

Annak érdekében, hogy megértsük az öregedés, a komorbiditás, a súlyosság és a halálozás közötti kapcsolatot, a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport által felépített, kiváló minőségű AP nyilvántartást használtuk. 1 241 esetet tartalmaz a regiszter, közülük 18 központból feltöltött 1 203 (96,9%) beteget analizáltunk. A tanulmányozott populáció és az AP-nyilvántartás demográfia az 5. ábrán látható. A betegség kimenetelének vizsgálata szempontjából a vizsgálat populációja reprezentatívnak bizonyult ($p > 0,05$ az összes vizsgált változóra vonatkozóan). A vizsgálati populációban az összes változó adatminősége $> 99\%$ volt.



5. ábra A tanulmányozott populáció **demográfiai** jellemzői és reprezentativitása. A reprezentativitás analízise azt mutatta, hogy nincs különbség ($p \geq 0,05$ minden paramétert tekintve) az AP regiszter ($n = 1241$) és a vizsgálati populációba bevont ($n = 1203$) betegek között. A vizsgálatba bevont populáció reprezentativitását binomiális (nem, etiológia, halálozás és komplikációk), egy minta medián (kor és kórházban töltött napok száma), valamint *Goodness-of-fit* χ^2 tesztekkel vizsgáltuk (AP súlyosság).

III.4.4 Az öregedés és a társbetegségek közötti kapcsolat szerepe AP-ben

A felvételi korai átlagéletkor 58 év volt (Q1-Q3: 44-70 év, tartomány: 18-95). A meghaltak idősebbek voltak, mint a túlélők (65 év [Q1-Q3: 56-78 év] vs. 58 év [Q1-Q3: 44-70 év], $p = 0,017$). A súlyos és nem súlyos esetek közötti különbség szignifikancia szintje tendenciát mutatott (61 év [Q1-Q3: 48-71 év] 58 év [Q1-Q3: 43-70 év], $p = 0,076$).

Specifikusan a légzési-és ($p = 0,001$) szívelégtelenség ($p = 0,009$) mutatott korfüggő kapcsolatot. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az öregedés erősen befolyásolja az AP kimenetelét egyváltozós modellekben.

A komorbiditás tekintetében a CCI (Charlson Comorbidity Index) medián értéke 2 volt (Q1-Q3: 0-2, tartomány: 0-10). Az elhunytak magasabb CCI-vel rendelkeztek, mint a túlélők (3 [Q1-Q3: 1-4] vs. 1 [Q1-Q3: 0-2], $p = 0,001$), ahogy a súlyos AP is (1 [Q1-Q3 : 0-3] vs. 1 [Q1-Q3: 0-2], $p = 0,024$), összehasonlítva a nem súlyos AP-vel. A kor és a CCI között gyenge szignifikáns pozitív korrelációt észleltünk ($r = 0,073$, $p = 0,012$).

A kor és a CCI kétfváltozós elemzése közepes, pozitív korrelációt mutatott a változók között ($r = 0,344$, $p < 0,001$). Fontos, hogy a korábbi myokardiális infarktuszban szenvedő betegek, a meglévő pangásos szívelégtelenség, a perifériás artériás betegség és a cerebrovaszkuláris betegségben szenvedők szignifikánsan idősebbek voltak, mint ezek nélküli betegek ($p < 0,001$ minden tárbetegségre külön vizsgálva).

A többváltozós elemzés összefoglalását a [2. Táblázat](#) tartalmazza. A $CCI \geq 3$ ($\beta = 1,50$; OR = 4,48; CI: 1,57-12,80) emeli a mortalitás kockázatát; továbbá a súlyos AP kialakulásának kockázatát hasonlóan növeli $CCI \geq 3$ ($\beta = 0,74$; OR = 2,10, CI: 1,08-4,09).

Variables	Deceased vs. survivors			Severe vs. mild AP			LOH ≤ 9 days vs. LOH > 9 days		
	β	OR (95% CI)	p-value	β	OR (95% CI)	p-value	β	OR (95% CI)	p-value
Age categories									
18-34 y (young-aged)	NA*	NA*	0.961	0	1 (reference)		0	1 (reference)	
35-64 y (middle-aged)	0.76	0.76 (0.35-1.67)	0.493	2.00	7.40 (0.99-55.31)	0.051	0.62	1.86 (1.22-2.83)	0.004
> 65 y (old-aged)	0	1 (ref)		1.93	6.92 (0.91-52.70)	0.062	0.40	1.50 (0.96-2.33)	0.073
Comorbidity categories									
CCI=0 (none)	0	1 (reference)		0	1 (reference)		0	1 (reference)	
CCI=1 (mild)	0.11	1.12 (0.32-3.90)	0.863	0.04	1.04 (0.52-2.08)	0.911	0.00	1.00 (0.75-1.34)	0.983
CCI=2 (moderate)	0.09	1.10 (0.26-4.68)	0.900	-0.02	0.98 (0.45-2.24)	0.960	0.30	1.35 (0.95-1.92)	0.092
CCI>2 (severe)	1.50	4.48 (1.57-12.80)	0.005	0.74	2.10 (1.08-4.09)	0.029	0.15	1.16 (0.83-1.62)	0.387

2. táblázat. Az öregedés és a tárbetegségek közös hatása az AP kimenetelére. A piros keretek $p < 0,05$, a narancs pedig $p < 0,10$ de $\geq 0,05$ szignifikancia értékeket mutatja. AP: akut pankreatitisz; CCI: Charlson Comorbidity Index; CI: konfidencia intervallum; LOH: kórházi kezelés hossza; NA: nincs adat; OR: esélyarány. *analízis nem lehetséges 0 esetszám miatt.

Egyváltozós elemzésben a magasabb mortalitáshoz kapcsolódó hat tárbetegség közül a mérsékelt / súlyos májbetegségek és a metasztatikus szolid tumorok bizonyultak a legerősebb prediktoroknak (OR = 8,04, CI: 2,22-29,13 és OR = 8,47, CI: 1,78-40,23). A perifériás érrendszeri betegségek, a cerebrovaszkuláris betegségek és a komplikációk nélküli cukorbetegség jósolták meg leghatékonyabban súlyos AP-t. Enyhe májbetegségben szenvedő

betegek esetében kétszer nagyobb valószínűséggel fordultak elő helyi szövődmények, mit például a nekrotizáló pankreatitisz (OR = 1,86, CI: 1,25-2,75).

III.5. Diszkusszió

Jelenleg ez az első részletes meta-elemzést mely vizsgálja az öregedés AP-ra kifejtett hatását. Az öregedés bizonyítottan fontos szerepet játszik AP-ben; azonban a részletes matematikai elemzés hiánya miatt nagy a különbség a prediktív pontozási rendszerekben alkalmazott határértékek között ¹⁷⁻²².

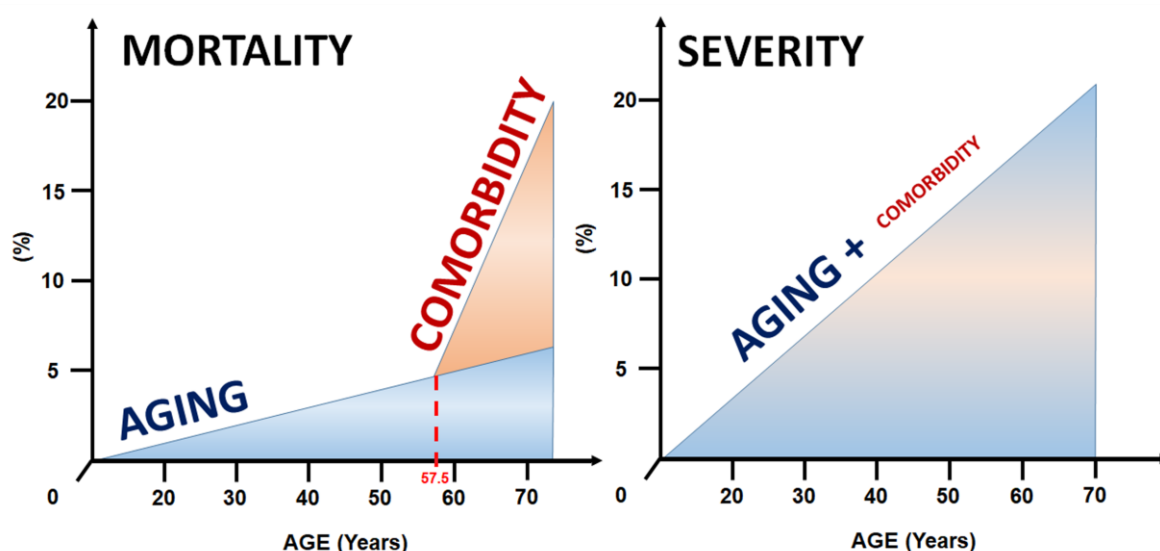
Az egyik fő megfigyelésünk, hogy 59 éves korig (ez a határérték matematikailag meghatározott) mind a súlyosság, mind a halálozás lineárisan emelkedik (2. és 3. ábrák). A súlyossági arány 0,193%/év, a halálozás pedig 0,086%/év emelkedést mutatott. Szinte minden haláleset súlyos AP csoportból származik. Bár a súlyos esetek száma évről évre emelkedik, a súlyos AP halálozási kockázata állandó marad, 20% körül⁷.

Megállapítottuk, hogy 59 év felett a halálozási ráta gyorsan növekszik; közben a súlyos pankreatitisz aránya kissé növekvő mintázatot mutat (2. és 3. ábrák). Ezek az adatok egyértelműen arra utalnak, hogy további tényezők is befolyásolják az AP halálozását, melyek alig vagy nem is fordulnak elő 59 éves kor alatt. Az idősebbek halálozásának fokozott emelkedéséért felelős egyik legjobb jelölt egyértelműen a társbetegségek megléte. Kimutatták, hogy a társbetegségek terhe a korral nő ^{23,25}. Emellett arról is beszámoltak, hogy a súlyos társbetegségek súlyosbítják az AP kimenetelét ^{27,83}. Feltételezhetjük tehát, hogy az életkorral összefüggő súlyossági és halálozási arányt az öregedés helyett inkább társbetegségek okozzák.

A súlyos AP esetek gyakorisága folyamatos, lineáris emelkedést mutatott 20 és 70 év között (0,193%/év), legmagasabb 16,6%-kal. A 20 éves kor alatti betegeknél a halálozási arány 0,9% volt, egészen 70 éves korig folyamatos növekedést mutatva. A 20 és 59 év közötti halálozási arány 0,086%-kal nőtt, 0,765%/év emelkedést figyeltünk meg 59 és 70 éves kor között. Összességében a halálozási arány 19-szer magasabb volt a 70 feletti korcsoportban, mint a 20 év alatti betegeknél. Ezt az eredmény teljesen mértékben megerősíti Ranson és munkatársai megfigyelése, miszerint jelentősen megnövekedett halálozási kockázattal jár az 55 év feletti betegek AP betegsége ^{20,84}. Imrie és mtsai. módosították Ranson és mtsai pontozási rendszerét⁸⁵; mindazonáltal a 60 év feletti korosztályt még mindig jelentős befolyásoló tényezőnek tekintették. Balmey és mtsai. a rendszer egyszerűsítésére és pontosságának javítására egy hétéves időszakban 347 beteget bevont prospektív vizsgálatot végeztek²⁰. Ami az életkort illeti, megállapították, hogy a határérték szerintük 55 év.

A BISAP pontozási rendszer tekinthető az első populáción alapú prognosztikai pontozási rendszernek, melyet azért hoztak létre, hogy felmérjék a halálozás kockázatát még a szervi elégtelenség kialakulása előtt ¹⁷. A CART-analízis a 60 év feletti életkort azonosította fontos faktorként a halálozás előre jelzésére. Megfigyelésük 2000 és 2001-ben 17 922 betegről gyűjtött paramétereken alapul, melyet a kórházba kerülés első 24 órájában gyűjtöttek ¹⁷.

Összefoglalva, a prediktív pontozási rendszerek megfelelnek eredményeinknek, miszerint 59 éves kor felett nagyobb a halálozás rizikója. Adataink arra utalnak, hogy más, idősebb korhoz társítható tényezők, mint például a komorbiditás emelik meg az AP halálozás rizikóját. Fontos továbbá, hogy elemzésünk azt mutatta a súlyos komorbiditás ($CCI \geq 3$) sokkal jobban prediktálja a halálozást mint az életkor ($OR = 4,48$; $CI: 1,57-12,80$) (6. ábra).



6. ábra Az öregedés és a társbetegségek közös hatásának modellje a túlélésre és a súlyosságra. A Az idősök halálozásának növekedése valószínűleg az öregedéssel járó társbetegségek növekedésével magyarázható. B Ezzel szemben az életkor az AP súlyosságának legerősebb előre jelzője, a társbetegségek kevésbé szembetűnőek.

IV. II. Fejezet

IV.1 Bevezetés

A terület jelentős alapkutatási eredményeinek ellenére az AP kezelésére nem áll rendelkezésre specifikus terápia⁴⁶. A betegség patomechanizmusának tanulmányozásával egyértelművé vált, hogy mitokondriális sérülés és ATP kimerülés kulcsfontosságú szerepet tölt be az AP korai fázisában, szinte függetlenül az etiológiától⁸⁸⁻⁹⁰. Az epesavak, alkohol és zsírsavak az AP-t indukáló etiológiai tényezők mintegy 80%-áért felelősek⁹¹. Mindezek a

tényezők bizonyítottan sejtpusztító kalciumion emelkedést és súlyos mitokondriális károsodást okoznak mind acináris, mind ductális sejtekben ^{12,90,92-95}.

Fontos megjegyezni, hogy az ATP (azaz az energia) közvetlen beadása a sejtekbe helyreállítja azok funkcióját továbbá megakadályozza a sejtpusztulást ^{96,97}. Ha transzlációs megközelítést alkalmazunk, akkor több mint valószínű, hogy a betegek számára biztosított energiabevitel hasznos lehet. Nem meglepő, hogy az enterális táplálás (EN) szinte az egyetlen terápiás változás az elmúlt évtizedekben, mely rendkívül előnyös és széles körben alkalmazott a súlyos AP-ben (SAP) ⁹⁸. Az enyhe és mérsékelt AP (MAP) esetében azonban az elsődleges terápia még mindig a null-diéta (NPO) ⁹⁹. Mivel az alapkutatási eredmények bizonyították, hogy az energiapótlás az AP korai szakaszában döntő szerepet játszik, ebben a fejezetben arra összpontosítottunk, hogy megvizsgáljuk vajon a korai enterális táplálás előnyös-e AP-ben.

IV.2 Célkitűzés

Ennek a fejezetnek fő célja, hogy megértsük az enterális táplálás hatását az AP korai szakaszában.

IV.3 Módszerek

A randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) az egyetlen olyan klinikai módszer, amely csökkentheti a szelekciós torzítást a kezelések tesztelése során. Az időigényes és drága RCT elvégzése előtt azonban döntő fontosságú a meta-analízis elvégzése.

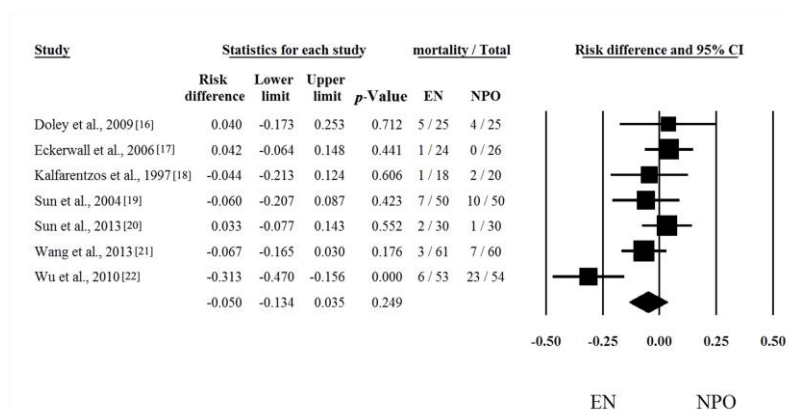
(i) Ha a meta-analízis minden kétséget kizáró eredményre vezet, akkor nincs szükség RCT-re. A beavatkozás közvetlenül alkalmazható a klinikai gyakorlatban.

(ii) Ha a meta-analízis eredménye szignifikáns különbségeket mutat, de számos torzítás és limitáció miatt eredménye megkérdőjelezhető, akkor az RCT-t el kell végezni.

Ebben a fejezetben először egy meta-analízist mutatunk be, majd egy RCT pre-study protokollt.

IV.3.1 Cikkek keresése a meta-analízishez

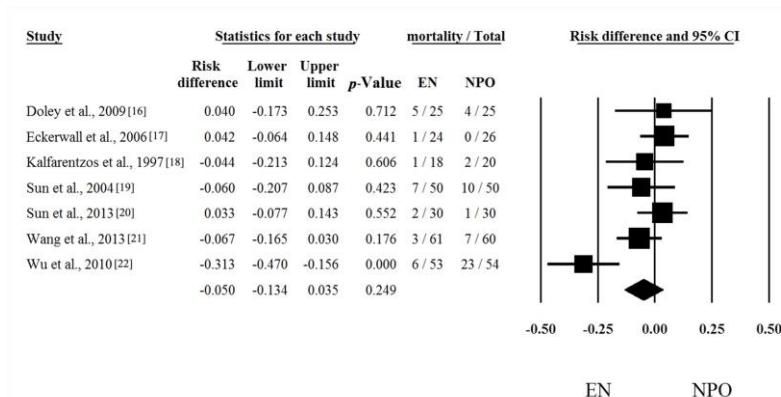
A meta-analízist a „*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*” (PRISMA) ³⁷ útmutató alapján végeztük el. A PubMed, EMBASE és Cochrane adatbázisokban egy cikkkeresést végeztünk 2016 februárjában. PICO (patient/problem – intervention – comparison – outcome) szerinti kérdésfeltevést alkalmaztunk a klinikai kérdéseink kialakítására és megválaszolására. Adatainkat két csoportra osztottuk: SAP és MAP. SAP-ban három elsődleges végpontot elemeztünk (halálozás, többszervi elégtelenség és beavatkozás),



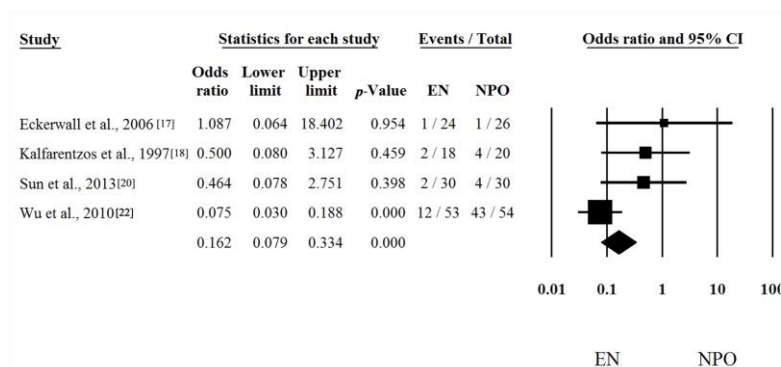
7. ábra A súlyos akut pancreatitis (SAP) **halálozási** adatait elemző forest plot mely a kockázati különbségeket és a megbízhatósági intervallumot (CI) mutatja az enterális táplálás (EN) és a null-diéta (NPO) között. A fekete négyzetek és vonalak az egyes tanulmányok eredményeit mutatják, a rombusz pedig a meta-elemzés összevont eredményét.

Hét cikk tartalmazott elemezhető adatot a halálózásra vonatkozóan ^{100,106,109,117,119,126, 127}.

Minden cikkben a kockázati különbségeket és CI-t számoltak EN hatásának elemzésére



8. ábra A súlyos akut pankreatitisz (SAP) **több szervi elégtelenségét (MOF)** vizsgáló forest plot. Esélyarányt (OR) és konfidencia intervallumot (CI) számoltunk az enterális táplálás (EN) és a null-diéta (NPO) összehasonlítására. A fekete négyzetek és vonalak az egyes tanulmányok eredményeit mutatják, a rombusz pedig a meta-elemzés összevont eredményét.



9. ábra A súlyos akut pankreatitisz (SAP) **beavatkozását** vizsgáló forest plot. Esélyarányt (OR) és konfidencia intervallumot (CI) számoltunk az enterális táplálás (EN) és a null-diéta (NPO) összehasonlítására. A fekete négyzetek és vonalak az egyes tanulmányok eredményeit mutatják, a rombusz pedig a meta-elemzés összevont eredményét.

míg a MAP-ban az alacsony adatmennyiség miatt 14 másodlagos végpontot gyűjtöttünk az elsődleges végpontok mellett. Részletek a fő dolgozatban megtalálhatók.

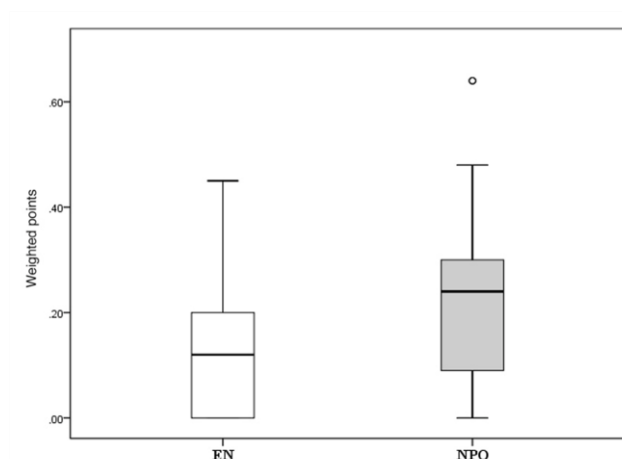
IV.4 Eredmények

IV.4.1 A korai enterális táplálás hatásai súlyos AP-ben

összehasonlítva az NPO táplálkozással. A számított átlagos kockázati különbség (RD) $-0,050$ (alsó határ (LI): $-0,134$; felső határ (UI): $0,035$; p-érték: $0,249$) volt (7. ábra). A jelentős heterogenitás miatt ($Q = 16,488$; $DF: 6$; $p = 0,011$; $I^2 = 63,61\%$) véletlenszerű hatásmodell alkalmaztunk. Négy cikk tartalmazott elemezhető adatokat a több szervi elégtelenséggel kapcsolatosan (MOF). A MOF esetében a számított esélyarány (OR) $0,258$ volt (LI: $0,072$; UI: $0,930$; p-érték: $0,038$; heterogenitás: $Q = 13,833$; $DF: 3$; $p = 0,003$; $I^2 = 78,31\%$) az EN csoport javára (8. ábra). A beavatkozások tekintetében fix hatású modell

alkalmaztunk. A számított átlag esélyarány (OR) 0,162 volt (LI: 0,079; UI: 0,344; p-érték: <0,001; Q = 7,221; DF: 3; p = 0,065; I² = 58,45%) az EN csoport javára (9. ábra). A mérsékelt heterogenitás miatt véletlen hatású modellt is alkalmaztunk (OR 0,374 (LI: 0,073; UI: 1,025; p = 0,054). Ezek az adatok egyértelműen arra utalnak, hogy az EN előnyös, és elsődleges terápiának kell lennie SAP-ban.

IV.4.2 A korai enterális táplálás hatásai enyhe és közép súlyos AP-ben



10. ábra: A MAP egységes adatpontrendszerének összefoglalása. Mann – Whitney U tesztet használtuk az egyesített és súlyozott pontszámok közötti különbségek vizsgálatára mely, szignifikáns különbséget mutatott. o = p <0,05 vs EN

Sajnos a MAP-ban szenvedő betegeknél sokkal kevésbé aktív a kutatási tevékenység, mint SAP-ban. Ezenkívül a halálozási gyakoriság és az MOF szintén kevésbé gyakori, így nem meglepő, hogy nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között (keves adatmennyiség, a halálozás és a MOF gyakorisága közel állnak a nullához). Öt cikk azonban több más, másodlagos paramétert is tartalmazott (lásd Módszerek). Sajnos

minden egyes kutató csoport különböző paraméterekre összpontosított, ami azt eredményezte, hogy a paramétereket tekintve nagy adathiánnyal rendelkezünk. A 17 paraméterből (3 elsődleges és 14 másodlagos végpontból) származó adatok összevonása azonban jelentős különbséget mutat az EN javára (10. ábra).

Ezek az adatok arra utalnak, hogy a korai enterális táplálás előnyös AP-ben. A meta-elemzésünk számos korlátozása miatt azonban RCT-t kellett kidolgoznunk (lásd IV.5), hogy döntő választ kapjunk a kérdésünkre. Az értekezés benyújtásáig 278 beteg vett részt négy központból (Pécs, Székesfehérvár, Gyula, Debrecen). 2022-ben tervezzük befejezni a vizsgáltot.

IV.5 A GOULASH vizsgálat - egy randomizált, kontrollált kettős vak klinikai vizsgálat pre-study protokollja

IV.5.1 Tervezés

Ez egy randomizált, kontrollált, két karú kettős vak, többcentrumú klinikai vizsgálat.

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD							
	Enrolment	Allocation	Post-allocation					Close-out
	<24h	0	day1	day2	day3	dayx	discharge	1m after discharge
ENROLMENT:								
Eligibility screen	X							
Informed consent	X							
Laboratory test	X							
CT examination	X							
Allocation		X						
INTERVENTIONS:								
High energy administration			◆────────────────◆					
Low energy administration			◆────────────────◆					
ASSESSMENTS:								
Questionnaire A		X						
Questionnaire B			X	X	X	X	X	
Questionnaire C								X

13. ábra mutatja be a vizsgálat folyamat ábráját s SPIRIT ajánlás szerint

fő dolgozatban megtalálhatók.

Akut pankreatitiszben szenvedő betegek véletlenszerűen kerülnek besorolásra az A csoportba (a kórházi felvétel első 24 órájában megkezdett nagy-energiájú kezelés) és B (kórházi felvétel első 24 órájában nincs energia adás). A vizsgálatot a SPIRIT útmutatót követve terveztük meg (13. ábra). Részletek a

IV.5.2 A vizsgálat résztvevői

Minden AP-vel diagnosztizált beteg tájékoztatást kap a GOULASH vizsgálatban való részvétel lehetőségéről. Miután a beleegyező nyilatkozatot aláírták, egy előre meghatározott lista alapján kisorsoljuk a csoportot (A vagy B).

Beválogatási kritériumok: (1) 18 év feletti betegek, (2) az AP diagnózist az IAP / APA-irányelv „2-ből 3” kritériuma alapján állították fel: (a) felső hasi fájdalom; (b) szérum amiláz vagy lipáz háromszorosán meghaladja a normál tartomány felső határát; (c) típusos eltérések a képakotón; a hasi fájdalomtól nem szenvedő betegek nem kerülnek beválogatásra, hiszen az AP kialakulásának pontos ideje enélkül nem megállapítható, (3) aláírt beleegyező formanyomtatvány.

Vizsgálat betegszáma: A korai kezelés legalább 50% -os hatásának észlelése érdekében 957 főből álló populáció szükséges (belekalkulálva a 10%-os lemorzsolódási arányt, 80% -os erőt és 95%-os szignifikanciaszint alkalmazását). A számítást a Független Adatkezelő és Biostatisztika szolgáltató (IDMB, Adware Research Kft., Balatonfüred, Magyarország) végezte el.

Randomizáció: Minden központban a résztvevők két csoportra oszlanak (A és B). A résztvevők felosztását az egyes központokban külön-külön létrehozott, előre meghatározott randomizációs listák alapján végzik el. A randomizációs listák 4-es blokkméretűek és 1: 1-es elosztási arányúak.

IV.5.3 Intervenció

Csoportok: az **A csoport**ban nagy energiapótlást alkalmazunk. A betegek 10 Ch nazogasztrikus (NG) vagy nazojejunális (NJ) tápszondát kapnak felvételtkor. Az EN azonnal elkezdődik az alábbiak szerint: A 0. napon (felvételtől az EN kezdetéig (2-24 óra)): a kalóriabevitel 0 kcal / kg. Az 1. naptól nagy energiájú enterális szondatáplálás 30 kcal / kg / nap energiabevitelt alkalmazunk, amíg az orális táplálás megkezdődik. A **B csoport**ban a felvételt követően alacsony energiapótlást alkalmazunk. A betegek NG vagy NJ szondát kapnak a felvételt követően a fent leírtak szerint. A 0. napon (felvételtől az EN kezdetéig): a kalóriabevitel 0 kcal / kg. Az 1. napon 0 kcal / kg / nap, a 2. napon 10 kcal / kg / nap, a 3. napon 20 kcal / kg / nap és a 4. naptól 30 kcal / kg / nap kalóriát pótolunk amíg az orális táplálás megkezdődik. Az A és B csoportok között csak a beadott kalória mennyisége tér el. A betegek ugyanolyan mennyiségű folyadékot és ionokat kapnak mindkét csoportban.

Az enterális szonda típusa: Azok a betegek, akik nem hánytak és akiknél nincs gyomorürülési zavar (retenció kisebb mint 250 ml), NG szondát kapnak. Azok a betegek, akiknek hánytak vagy gyomorürülési zavaruk van (> 250 ml retenció), NJ szondát kapnak (szonda levezetését endoszkóposan vagy radiológia képerősítő mellett kell elvégezni). A 14-es vagy annál alacsonyabb GCS esetén, esetleg intubált beteget NJ módon kell táplálni a magasabb aspirációs kockázat miatt. A szonda helyzetének ellenőrzésére hasi röntgen képerősítőt alkalmazunk.

IV.5.4 Betegek hazabocsájtása

Annak érdekében, hogy elkerüljük a LOH-val kapcsolatos torzítást, elengedhetetlen a hazabocsájtás időpontjának egységesítése. Az elbocsájtást követő egy héten belüli újbóli betegfelvételt ugyanazon kórházi felvételnak kell tekinteni. A betegeket a kórházból el kell bocsájtani, de legalább a vizsgálatból ki kell jelenteni, ha (1) a szájon keresztüli táplálás 24 órán át tolerált, (2) a teljes enterális táplálás után nem emelkedett az amiláz/ lipáz szint, (3) a CRP szint kisebb, mint 50 mg/L, (4) a hasi fájdalom teljesen megszűnt (5) nem észlelhető más kórházi kezelésre szoruló pankreatitisz asszociált komplikáció.

IV.5.5 Végkimenetek

A következő elsődleges végpontokat vizsgáljuk: több mint 48 órát meghaladó MOF és a halálozás kombinációja. A következő másodlagos végpontokat fogjuk elemezni: (1) hasnyálmirigy-nekrózis, (2) táplálkozással kapcsolatos szövődmények: hasmenés, aspirációs tüdőgyulladás, centrális TPN katéter alkalmazásából származó pneumothorax, (3) NG-ről NJ-re történő szondatáplálás váltás (4) EN-ről TPN-re történő átváltás, (5) eltelt napok száma a teljes szájon keresztüli táplálás kezdetéig, (6) antibiotikumok használat, (7) fájdalomcsillapítás, (8) CRP, (9) WBC, (10) PCT, (11) fertőzés, (12) a kórházi tartózkodás hossza, (13) ICU felvételi igény, (14) az ICU terápia hossza, (15) szervi elégtelenség, (16) komplikációk, (17) költségszámítás. Különösen csak a közvetlen költségek kerülnek kiszámításra, amelyek magukban foglalják az összes gyógyszert, szolgáltatást, az egészségügyi szakemberek fizetését, a felszerelést és a mindennapi költségeket.

IV.5.6 Etikai engedélyeztetés és az eredmények közzététele

A vizsgálatot regisztráltuk az ISRCTN nyilvántartásban (ISRCTN63827758), továbbá az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága 55961-2 / 2016 / EKU hivatkozási számmal a vizsgálatot jóváhagyta.

A vizsgálat lezárását tudományos közlemény publikálása fogja jelenteni, továbbá a konklúziókat elérhetővé tesszük szakorvosok, rezidensek, Ph.D. hallgatók, nővérek, asszisztensek, adminisztrátorok és a betegek számára is tájékoztató brosrakkal és konferencia előadásokkal.

IV.6 Diszkusszió

Különböző terápiás megközelítések állnak rendelkezésre az akut pankreatitiszes betegek táplálását illetően. A nemrégiben megjelent IAP / APA (Nemzetközi Pankreatológiai Egyesület / Amerikai Pankreatológiai Szövetség) útmutatói azt javasolják, hogy az enterális szondatáplálása legyen az elsődleges terápia az súlyosnak prediktált és valóban súlyos akut pankreatitiszben szenvedő betegeknél (G ajánlás, erős egyetértés)⁴⁶. A japán útmutató K22-es pontja kimondja, hogy az enterális táplálkozás csökkentheti a szövődmények előfordulását az SAP korai fázisában és hozzájárulhat a túlélési arány megnövekedéséhez¹³⁴. Az útmutatók egyike sem tartalmaz ajánlást kifejezetten MAP esetében. Az ok érthető (1) hiányoznak az erős végpontok. A halálozási arány kisebb mint 1% enyhe AP-ben és 10% közepesen súlyos AP-ben, míg szinte semmilyen MOF nem detektálható; (2) mivel mérsékeltabb a betegség, a jobb

kimenetelek miatt, a kutatók sokkal kevésbé érdekeltek a MAP-val kapcsolatos kutatásokban, mint a SAP-ban.

Előszörban a jelenlegi irodalom szisztematikus áttekintését alkalmaztuk, hogy megértsük a korai enterális táplálás kedvező hatásait a null-diétával szemben a SAP-ben és a MAP-ben is. A SAP-ben elegendő adatmennyiség állt rendelkezésre az enterális táplálás kedvező hatásainak vizsgálatára. A korai enterális táplálás egyértelműen előnyös volt a MOF és a beavatkozások számának szempontjából, és kedvező tendenciát mutatott a túlélésre vonatkozóan is. Mindazonáltal, amint azt előre sejtettük, a MAP adatelemzései nem mutattak szignifikáns különbséget az enterális táplálás és a null-diéta között. Azonban a cikkek másodlagos végpontjainak elemzése azt mutatta, hogy az enterális táplálás előnyösebb lehet az enyhe és közép súlyos AP-ben is összehasonlítva a null-diétával.

Ezért végül megterveztük a GOULASH-vizsgálatot, amely egy randomizált, kontrollált, kétkarú kettős vak, többcentrumú klinikai vizsgálat. A vizsgálat eredménye fogja szolgáltatni az első bizonyítékot az akut pankreatitiszben szenvedő betegek korai energiapótlásának szükségességéről. A vizsgálattal kapcsolatos minden információ megtalálható a <https://tm-centre.org/en/trials/goulash/> címen.

V. Limitációk

Minden tudományos módszertannak megvannak a saját korlátai. A meta-analízisben összefoglalt adatok megbízhatósága megkérdőjelezhető, hiszen az adatokat mások által publikált cikkekből nyerjük. A prospektíven összegyűjtött kohorsz populációban habár az adatok minősége sokkal jobb, a betegek száma jelentősen kisebb. A vizsgálatok eredményeinek klinikai használhatóságát illetően a legmegbízhatóbbak a jól megtervezett randomizált kontrollált vizsgálatok, azonban a vizsgálat megszervezése pénzügyi, humán erőforrást és rengeteg időt igényel. Az összes limitáció a fő dolgozatban található.

VI. Következtetések - új megfigyelések – klinikai haszon

- 1) A pankreatitisszel összefüggésbe hozható halálozás gyakrabban fordul elő idősebb korban.
- 2) Az 59 év feletti halálozás gyors emelkedése további súlyosbító tényezők hatását sejteti, mint például társbetegségek megléte. A prediktáló pontozási rendszerek esetében hasznos lehet az életkor társbetegségekre történő váltása.

- 3) A társbetegségek megléte befolyásolja a túlélést, míg a betegség lefolyásának súlyosságát a kor és a társbetegségek megléte is meghatározza.
- 4) Az enterális táplálás jobb kimenetelt biztosít mint a null-diéta nem csak súlyos, de enyhe és közép súlyos pankreatitiszben is.
- 5) A GOULASH vizsgálat megszervezése.

Az **1. fejezetben** írt eredmények **megváltoztatják a súlyosságot prediktáló pontrendszeréről alkotott tudásunkat**. Eddig csak az öregedés szerepelt a pontozási rendszerekben, eredményeink alapján azonban nyilvánvaló, hogy a **társbetegségeket** is figyelembe kellene vennünk. Ez **érzékenyebb és specifikusabb kockázatbecslés** kialakításához vezethet az AP-ben.

A **2. fejezetben** írt eredmények **megváltoztatták az AP táplálással kapcsolatos tudásunkat**. A meta-analízis alapján **a korai enterális táplálás nemcsak súlyos, hanem enyhe és közép súlyos AP-ben is** előnyös, így elkezdtük a korai enterális táplálást alkalmazni Gasztroenterológiai osztályunkon. Egy éven belül a súlyos AP-ben szenvedő betegek esetében 30%-ról 10%-ra csökkentettük a halálozást, emellett körülbelül évente 400 nappal csökkentettük a kórházi ápolás hosszát.

VII. Saját munkám

1. cikk

Részt vettem a következőkben: i) a tanulmány megtervezése, ii) cikk keresés, iii) adatok kinyerése, iv) torzító tényezők elemzése és a minőségértékelés elvégzése, v) konzultáció a biostatistikussal, vi) az adatok interpretációja biostatistikusok és a témavezető segítségével és vii) a eredmények közlésének stratégia kidolgozása. Megírtam a cikk első verzióját és részt vettem a végleges változat megírásában is. Elkészítettem a válaszuk első verzióját a bírálók kérdéseire és felvetéseire.

2. cikk

Részt vettem a szakirodalom keresésében és segítettem a publikációs stratégia kidolgozásában. Megírtam a cikk első változatát és részt vettem a végleges változat kidolgozásában is. Elkészítettem a válaszuk első verziót a bírálók kérdéseire és felvetéseire.

3. cikk

A három év alatt AP-ben szenvedő betegeket toboroztam a regiszterbe (kb. 50-70 beteg). Én is aktívan részt vettem az adatok minőségének ellenőrzésében, segítettem az adatok értelmezésében is.

4. cikk

Részt vettem a következőkben: i) a tanulmány megtervezés, ii) cikk keresés, iii) adat gyűjtés, iv) torzító tényezők elemzése és a minőségértékelés elvégzése, v) konzultáció a biostatistikusokkal, vi) az adatok értelmezése biostatistikusok és a témavezető segítségével, vii) publikációs stratégiai kigondolása. Megírtam a cikk első verzióját és részt vettem a végleges változat megírásában is. Elkészítettem a válaszuk első verziót a bírálók kérdéseire és felvetéseire.

5. cikk

Részt vettem a következőkben: i) a vizsgálat megtervezése, ii) betegszám kalkuláció megtervezése, iii) randomizációs terv. Megírtam a cikk első verzióját és részt vettem a végleges változat megírásában is. Elkészítettem a válaszuk első verzióját a bírálók kérdéseire és felvetéseire. Részt vettem: iv) a helyi protokoll megtervezésében, v) irányítottam a betegek beválogatását, vi) kb. 40 beteget válogattam be Pécsről, vii) oktattam és később ellenőriztem a székesfehérvári, debreceni és gyulai centrumokat. Részt vettem az első 100 bevont beteg elemzésének megszervezésében.

VIII. Jövőbeni karrier tervek

Doktori munkám során több klinikai módszert is megtanulhattam, mint például a klinikai vizsgálatok, a retrospektív és a prospektív adatok elemzése, meta-elemzés, network meta-elemzés, esettanulmány, EBM útmutatók. Lehetőségem volt a betegellátásban is részt venni, egészen a betegfelvételtől a betegek elbocsájtásáig. Megismerkedtem az alapkutatással is, amivel kapcsolatos érdeklődésemet és tudásomat tovább bővíthettem a Szegedi Tudományegyetem kiváló minőségű alaptudományi kutatócsoportjában 6 hónapon át.

Szeretném tudásomat tovább szélesíteni az alaptudományban, ennek érdekében Amerikába költöztem hogy az egyik legjobb kutatócsoporthoz csatlakozhassak (MITOCARE) Hajnóczky György professzor vezetésével. Amerikában eltöltött képzésem után szeretném a megtanultakat Magyarországon hasznosítani független kutatóként. Szeretném továbbá klinikai tudásomat tovább fejleszteni a gasztroenterológiában gyakorló transzlációs szemlélettel rendelkező gasztroenterológusként.

IX. Köszönetnyilvánítás

Hálámat szeretném kifejezni témavezetőmnek **Hegy Péternek**, a Transzlációs Medicina Központ, Osztály és Intézet vezetőjének, amiért hitt bennem és a tudomány iránti elkötelezettségemben. Tanulmányaim és munkám során mindig segítséget nyújtott és hasznos tanácsokkal látott el. Töreksem arra, hogy egy olyan karrierrel és egzisztenciával rendelkezek a jövőben, amelyre büszke lehet.

Szeretnék köszönetet mondani **Tóth Kálmánnak**, az 1. sz. Belgyógyászati Klinika vezetőjének és **Vincze Áronnak**, a GI osztály vezetőjének, akik engedélyezték munkám klinikai részének teljesítését. Hálámat szeretném kifejezni **Szentesi Andrea** által vezetett interdiszciplináris kutatási csoport tagjainak is.

Különösen hálás vagyok a **Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoportnak** az adatgyűjtésért, beleértve az adminisztrátorokat, a helyi klinikai kutatókat, a beteg koordinátorokat és a biobank vezetőit. Hálámat szeretnék kifejezni a PTE adminisztrátorainak és vezetőjüknek, **Harth Krisztinának**, a biostatistikusoknak különösen **Farkas Nellinek**, **Mátrai Péternek** és **Gede Noéminek**. Köszönettel tartozom **Molnár Tímeának** és **Heid Krisztinának** az etikai engedélyeztetésekben nyújtott segítségért, **Farkas Richárdnak** informatikai fejlesztésekért, továbbá **Erőss Bálintnak**, **Szakács Zsoltnak**, **Dobszai Dalmának** és **Erdősi Dalmának**. Hálás vagyok mentoromnak **Balaskó Mártának** az oktatásban nyújtott fáradhatatlan segítségéért.

Szeretnék köszönetet mondani a GI csoportnak, ápolóknak és rezidenseknek a klinikai ismereteim bővítéséért.

Az alapkutatási szenvedélyem **Venglovecz Viktória**, **Tóth Emese**, **Miklósné Árva Zsuzsa** és **Magyarné Pálfi Edit** nélkül nem alakulhatott volna ki, ezért hálás vagyok nekik.

Szeretnék köszönetet mondani **minden munkatársamnak** a Transzlációs Medicina Intézetben és Osztályon is, hogy inspiráltak tanulmányaim során, segítették munkámat hasznos ötletekkel és támogatásukkal.

Végül, de nem utolsó sorban, a legmélyebb hálámat szeretném kifejezni **Szüleimnek**, **Testvéremnek** és **a Családom többi tagjának**, a sok szeretetért bátorításért és támogatásért amit tanulmányaim és kutatási munkám során minduntalan kaptam; ez a disszertáció nem valósulhatott volna meg a támogatásuk nélkül. Ezt a dolgozatot szeretném nekik dedikálni.

X. Rövidítések jegyzéke

A70 – above 70 years	IQR – interquartile range
ABP – acute biliary pancreatitis	ITAB – International Translational Advisory Board
AE – adverse event	ITT – Intention to Treat
AP – acute pancreatitis	JNP – Japanese Severity Score
APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	LOH – length of hospital stay/hospitalization
BALI – BUN, Age, LDH, IL-6	MAP – mild and moderate AP
BISAP – Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis	MOF – multi organ failure
BMI – body mass index	NG – nasogastric
CCI – Charlson Comorbidity Index	NJ – nasojejunal
CI – confidence interval	OR – odd's ratio
CRF – case report file	PCT – procalcitonin
CRP – C-reactive Protein	PN – parenteral nutrition
DCP – data cleaning plan	PPS – Per Protocol Set
DMP – data management plan	PRISMA – preferred reporting items for systematic review and meta-analysis statement
DQF – data query form	SAE – severe adverse event
eCRF – electronic clinical report form	SAP – severe AP
EN – enteral nutrition	SAPS II – Simplified Acute Physiology Score
ES – effect sizes	SAS – Safety Analysis Set
GOULASH – name of the study: general utilization of early energy administration in acute pancreatitis.	SC – Steering Committee
HPSG – Hungarian Pancreatic Study Group	SD – standard deviation
ICU – intensive care unit	TPN – total parenteral nutrition
IDMB – Independent data management and biostatistics provider company	U20 – under 20 years
	WBC – white blood cell count

XI. Közlemények jegyzéke

XI.1. A tézis témájával kapcsolatos közlemények

- 1) **Márta K**, Lazarescu AM, Farkas N, Mátrai P, Cazacu I, Erőss B, Vincze Á, Veres G, Czákó L, Sarlós P, Rakonczay Z, Hegyi P. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A meta-analysis and systematic review based on 194 702 patients. **Front Physiol.** 2019 DOI: 10.3389/fphys.2019.00328 **IF: 3.394, Q1**, original publication¹
- 2) **Márta K**, Hegyi P. Uncommon appearance of concurrent liver cirrhosis and chronic pancreatitis: The alcohol metabolism theory. **Dig Liver Dis.** 2019 Jan 11. pii: S1590-8658(19)30004-0. doi: 10.1016/j.jld.2018.12.023. PMID:30691775 **IF: 3.287, Q1**, knowledge publication²
- 3) Szakács Z, Gede N, Pécsi D, Izbéki F, Kovács G, Fehér E, Dobszai D, Kui B, **Márta K**, Kónya K, Szabó I, Török I, Gajdán L, Takács T, Sarlós P, Gódi S, Varga M, Hamvas J, Vincze Á, Szentesi A, Párniczky A, Hegyi P. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. **Front Physiol.** 2018 DOI:10.3389/fphys.2018.01776 **IF: 3.394, Q1**, original publication³
- 4) **Márta K**, Farkas N, Szabó I, Illés A, Vincze Á, Pár G, Sarlós P, Bajor J, Szűcs 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). pii: E1691. PMID:27775609 **IF: 3.226, Q1**, original publication⁴
- 5) **Márta K**, Szabó AN, Pécsi D, Varjú P, Bajor J, Gódi S, Sarlós P, Mikó A, Szemes K, Papp M, Tornai T, Vincze Á, Márton Z, Vincze PA, Lankó E, Szentesi A, Molnár T, Hágendorn R, Faluhelyi N, Battyáni I, Kelemen D, Papp R, Miseta A, Verzár Z, Lerch MM, Neoptolemos JP, Sahin-Tóth M, Petersen OH, Hegyi P; Hungarian Pancreatic Study Group. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. **BMJ Open.** 2017 Sep 14;7(9):e015874. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015874. PubMed PMID: 28912191 **IF: 2.413, Q1**, pre-study protocol publication⁵

XI.2 A tézis témáján túlterjedő közlemények

- 6) Zsolt Szakács, Beáta Csiszár, Péter Kenyeres, Patricia Sarlós, Bálint Erőss, Alizadeh Hussain, Ágnes Nagy, Balázs Kőszegi, Ibolya Veczák, Nelli Farkas, Emőke Bódis, **Katalin Márta**, Andrea Szentesi, Margit Tőkés-Füzesi, Tímea Berki, Áron Vincze, Kálmán Tóth, Péter Hegyi, Judit Bajor. Hemorheological and hemostatic alterations in celiac disease and inflammatory bowel

- disease in comparison with non-celiac, non-IBD subjects (HERMES): A case-control study protocol. **BMJ Open**. 2019 Mar 23;9(3):e026315. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026315. **IF: 2.413, Q1**, pre-study protocol publication
- 7) Halász A, Pécsi D, Farkas N, Izbéki F, Gajdán L, Fejes R, Hamvas J, Takács T, Szepes Z, Czákó L, Vincze Á, Gódi S, Szentesi A, Párniczky A, Illés D, Kui B, Varjú P, **Márta K**, Varga M, Novák J, Szepes A, Bod B, Ihász M, Hegyi P, Hritz I and Eröss B. Outcomes and timing of endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute biliary pancreatitis. **Digestive and Liver Disease** 2019, DLD-18-1331R1, accepted on 25.03.2019 **IF: 3.287, Q1**, original publication
 - 8) Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L, Gyöngyi Z, Kiss Z, **Márta K**, Simon M, Szilágyi ÁL, Veres G, Mosdósi B. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. **Pediatr Rheumatol Online J**. 2019 Jan 18;17(1):4. doi: 10.1186/s12969-019-0305-x. Review. PMID: 30658717 **IF: 2.543, Q1**, original publication
 - 9) Dobszai D, Mátrai P, Gyöngyi Z, Csupor D, Bajor J, Eröss B, Mikó A, Szakó L, Meczker Á, Hágendorn R, **Márta K**, Szentesi A, Hegyi P, Hungarian Pancreatic Study Group. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. **World J Gastroenterol**. 2019 Feb 14;25(6):729-743. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.729. PMID: 30783376 **IF: 3.3, Q1**, original publication
 - 10) Rumbus Z, Toth E, Poto L, Vincze A, Veres G, Czako L, Olah E, **Marta K**, Miko A, Rakonczay Z Jr, Balla Z, Kaszaki J, Foldesi I, Maleth J, Hegyi P, Garami A. Bidirectional Relationship Between Reduced Blood pH and Acute Pancreatitis: A Translational Study of Their Noxious Combination. **Front Physiol**. 2018 Oct 1;9:1360. doi: 10.3389/fphys.2018.01360. eCollection 2018. PMID: 30327613 **IF: 3.394, Q1**, original publication
 - 11) Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, Bajor J, Czopf L, Alizadeh H, Gyöngyi Z, **Márta K**, Mikó A, Szakács Z, Pécsi D, Hegyi P, Szabó IL. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel—A Systematic Review and Meta-Analysis. **Front Physiol**. 2018 Nov 19;9:1550. doi: 10.3389/fphys.2018.01550. eCollection 2018. PMID: 30510515 **IF: 3.394, Q1**, original publication
 - 12) Gódi S, Eröss B, Gyömbér Z, Szentesi A, Farkas N, Párniczky A, Sarlós P, Bajor J, Czimmer J, Mikó A, **Márta K**, Hágendorn R, Márton Z, Verzár Z, Czákó L, Szepes Z, Vincze Á, Hegyi P. Centralized care for acute pancreatitis significantly improves outcomes. **J Gastrointest Liver Dis**. 2018 Jun;27(2):151-157. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.272.pan. PubMed PMID: 29922760. **IF: 1.964, Q2**, original publication
 - 13) Mikó A, Farkas N, Garami A, Szabó I, Vincze Á, Veres G, Bajor J, Alizadeh H, Rakonczay Z Jr, Vigh É, **Márta K**, Kiss Z, Hegyi P, Czákó L. Preexisting Diabetes Elevates Risk of Local and Systemic Complications in Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. **Pancreas**. 2018 Sep;47(8):917-923. doi: 10.1097/MPA.0000000000001122. PubMed PMID: 30113426. **IF: 2.958, Q1**, original publication
 - 14) Szapáry L, Tinusz B, Farkas N, **Márta K**, Szakó L, Meczker Á, Hágendorn R, Bajor J, Vincze Á, Gyöngyi Z, Mikó A, Csupor D, Hegyi P, Eröss B. Intralesional steroid is beneficial in benign refractory esophageal strictures: A meta-analysis. **World J Gastroenterol**. 2018 Jun 7;24(21):2311-2319. doi:10.3748/wjg.v24.i21.2311. PubMed PMID: 29881240; PubMed Central PMCID: PMC5989245. **IF: 3.3, Q1**, original publication
 - 15) Kiss Z, Tél B, Farkas N, Garami A, Vincze Á, Bajor J, Sarlós P, **Márta K**, Erös A, Mikó A, Szakács Z, Pécsi D, Mátrai P, Hegyi P, Veres G. Eosinophil Counts in the Small Intestine and Colon of Children Without Apparent Gastrointestinal Disease: A Meta-analysis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**. 2018 Jul;67(1):6-12. doi:10.1097/MPG.0000000000001904. PubMed PMID:29394213 **IF: 2.752, Q1**, original publication
 - 16) Szakács Z, Mátrai P, Hegyi P, Szabó I, Vincze Á, Balaskó M, Mosdósi B, Sarlós P, Simon M, **Márta K**, Mikó A, Pécsi D, Demcsák A, Bajor J. Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: A meta-analysis. **PLoS One**. 2017 Nov 2;12(11):e0187526. doi:10.1371/journal.pone.0187526. eCollection 2017. PubMed PMID: 29095937 **IF: 2.766, Q1**, original publication
 - 17) Szabó IL, Mátics R, Hegyi P, Garami A, Illés A, Sarlós P, Bajor J, Szűcs A, Mosztbacher D, **Márta K**, Szemes K, Csekő K, Kővári B, Rumbus Z, Vincze Á. PPIs Prevent Aspirin-Induced Gastrointestinal Bleeding Better than H2RAs. A Systematic Review and Meta-analysis. **J Gastrointest Liver Dis**. 2017 Dec;26(4):395-402. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.264.hra. Review. PubMed PMID: 29253055. **IF: 1.837, Q2**, original publication
 - 18) 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. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.957. Review. PMID:28246469 **IF: 3.3, Q1**, knowledge publication
 - 19) Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiborás C, Szabo I, Illes A, Petervari E, Balasko M, **Marta K**, Miko A, Parniczky A, Tenk J, Rostas I, Solymar M, Garami A. Fever Is Associated with Reduced, Hypothermia with Increased Mortality in Septic Patients: A Meta-Analysis of Clinical Trials. **PLoS One**. 2017 Jan 12; 12(1): e0170152. doi: 10.1371/journal.pone.0170152. eCollection 2017 PMID:28081244 **IF: 2.766, Q1**, original publication
 - 20) Huszár O, Kokas B, Mátrai P, Hegyi P, Pétervári E, Vincze Á, Pár G, Sarlós P, Bajor J, Czimmer J, Mosztbacher D, **Márta K**, Zsiborás C, Varjú P, Szűcs Á. Meta-Analysis of the Long Term Success Rate of Different Interventions in Benign Biliary Strictures. **PLoS One**. 2017 Jan 11;12(1):e0169618. doi: 10.1371/journal.pone.0169618. eCollection 2017. PMID:28076371 **IF: 2.766, Q1**, original publication

- 21) 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. doi: 10.1371/journal.pone.0166842. eCollection 2016. PMID: 27870910
IF: 2.806, Q1, original publication

- 22) 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. doi: 10.1371/journal.pone.0165244. eCollection 2016. PMID:27776171
IF: 2.806, Q1, original publication

XII. Referenciák

1. Katalin Márta A-ML, Nelli Farkas, Péter Mátrai, Irina Cazacu, Bálint Erőss, Áron Vincze, Gábor Veres, László Czakó, Patrícia Sarlós, Zoltán Rakonczay, Péter Hegyi. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis I: A meta-analysis ad systematic review based on 194 702 patients. *Frontiers in Physiology*. 2019.
2. Marta K, Hegyi P. Uncommon appearance of concurrent liver cirrhosis and chronic pancreatitis: The alcohol metabolism theory. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. Jan 11 2019.
3. Zsolt Szakács NG, Dániel Pécsi, Ferenc Izbéki, György Kovács, Eszter Fehér, Dalma Dobszai, Balázs Kui, Katalin Márta, Klára Kónya, Imre Szabó, Imola Török, László Gajdán, Tamás Takács, Patrícia Sarlós, Szilárd Gódi, Márta Varga, József Hamvas, Áron Vincze, Andrea Szentesi, Andrea Párniczky, Peter Hegyi. Aging and Comorbidities in Acute Pancreatitis II.: A Cohort-analysis of 1203 Prospectively Collected Cases. *Frontiers in Physiology*. 2018 2018.
4. Marta K, Farkas N, Szabo I, et al. 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. *International journal of molecular sciences*. Oct 20 2016;17(10).
5. Marta K, Szabo AN, Pecs D, et al. High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): protocol of a multicentre randomised double-blind clinical trial. *BMJ open*. Sep 14 2017;7(9):e015874.
6. Sahin-Toth M, Hegyi P. Smoking and Drinking Synergize in Pancreatitis: Multiple Hits on Multiple Targets. *Gastroenterology*. Dec 2017;153(6):1479-1481.
7. Hegyi P, Petersen OH. The exocrine pancreas: the acinar-ductal tango in physiology and pathophysiology. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. 2013;165:1-30.
8. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. Dec 2015;149(7):1731-1741 e1733.
9. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165309.
10. Szentesi A, Toth E, Balint E, et al. Analysis of Research Activity in Gastroenterology: Pancreatitis Is in Real Danger. *PloS one*. 2016;11(10):e0165244. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776171>.
11. Maleth J, Hegyi P. Ca²⁺ toxicity and mitochondrial damage in acute pancreatitis: translational overview. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. Aug 5 2016;371(1700).
12. Mukherjee R, Mareninova OA, Odinkova IV, et al. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP. *Gut*. Aug 2016;65(8):1333-1346.
13. 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Sep 2013;38(5):539-548.
14. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. Jun 2013;144(6):1252-1261.
15. Yadav D, Ng B, Saul M, Kennard ED. Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas*. Apr 2011;40(3):383-389.
16. Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Oct 2014;12(10):1635-1644 e1635; quiz e1103.
17. Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol Consumption as a Risk Factor for Acute and Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and a Series of Meta-analyses. *EBioMedicine*. Dec 2015;2(12):1996-2002.
18. Spanier BWM, Bruno MJ, Dijkgraaf MGW. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: A nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(20):3018-3026.
19. 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*. Dec 2008;57(12):1698-1703.
20. Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT, et al. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication: a four-variable predictive model. *Ann Surg*. Mar 2006;243(3):380-388.
21. Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (Saps-II) Based on a European North-American Multicenter Study. *Jama-J Am Med Assoc*. Dec 22 1993;270(24):2957-2963.
22. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*. Dec 1984;25(12):1340-1346.
23. Wagner DP, Draper EA. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. *Health care financing review*. 1984;Suppl:91-105.
24. Hirota M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: severity assessment of acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2006;13(1):33-41.
25. Vasilopoulos T, Kotwal A, Huisingh-Scheetz MJ, Waite LJ, McClintock MK, Dale W. Comorbidity and chronic conditions in the National Social Life, Health and Aging Project (NSHAP), Wave 2. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*. Nov 2014;69 Suppl 2:S154-165.
26. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*. Nov 2014;43(8):1244-1248.

27. Murata A, Ohtani M, Muramatsu K, Matsuda S. Influence of comorbidity on outcomes of older patients with acute pancreatitis based on a national administrative database. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPDI*. Aug 2015;14(4):422-428.
28. Singla A, Csikesz NG, Simons JP, et al. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998-2006. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. Aug 2009;11(5):391-397.
29. Murata A, Matsuda S, Mayumi T, et al. Effect of hospital volume on clinical outcome in patients with acute pancreatitis, based on a national administrative database. *Pancreas*. Oct 2011;40(7):1018-1023.
30. Akshintala VS, Hutfless SM, Yadav D, et al. A population-based study of severity in patients with acute on chronic pancreatitis. *Pancreas*. Nov 2013;42(8):1245-1250.
31. McNabb-Baltar J, Ravi P, Isabwe GA, et al. A population-based assessment of the burden of acute pancreatitis in the United States. *Pancreas*. Jul 2014;43(5):687-691.
32. Francisco M, Valentin F, Cubiella J, Fernandez-Seara J. Factors related to length of hospital admission in mild interstitial acute pancreatitis. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. Feb 2013;105(2):84-92.
33. Aparisi L, Sabater L, Del-Olmo J, et al. Does an association exist between chronic pancreatitis and liver cirrhosis in alcoholic subjects? *World J Gastroenterol*. Oct 28 2008;14(40):6171-6179.
34. Spicak J, Pulkertova A, Kralova-Lesna I, Suchanek P, Vitaskova M, Adamkova V. Alcoholic chronic pancreatitis and liver cirrhosis: coincidence and differences in lifestyle. *Pancreatolgy*. Jul-Aug 2012;12(4):311-316.
35. Soni A, Singh B, Nijhawan S, Mathur A, Gupta G. Chronic liver disease in alcohol-related chronic pancreatitis patients: Does lightning strike twice? *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. Jul 2015;34(4):345-346.
36. Angelini G, Merigo F, Degani G, et al. Association of chronic alcoholic liver and pancreatic disease: a prospective study. *The American journal of gastroenterology*. Dec 1985;80(12):998-1003.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. Jul 21 2009;6(7):e1000097.
38. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. Sep 1986;7(3):177-188.
39. Collaboration TC. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). 2011.
40. Sterne JA, Egger M, Smith GD. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *Bmj*. Jul 14 2001;323(7304):101-105.
41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-383.
42. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care*. Nov 2005;43(11):1130-1139.
43. Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2013;85(5):408-416.
44. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uitert MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. Feb 2014;62(2):342-346.
45. Marventano S, Grosso G, Mistretta A, et al. Evaluation of four comorbidity indices and Charlson comorbidity index adjustment for colorectal cancer patients. *International journal of colorectal disease*. Sep 2014;29(9):1159-1169.
46. Working Group IAPAPAAPG. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatolgy*. Jul-Aug 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
47. Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *The American journal of gastroenterology*. Sep 2002;97(9):2255-2262.
48. Gürleyik G, Emir S, Kiliçoglu G, Arman A, Saglam A. Computed tomography severity index, APACHE II score, and serum CRP concentration for predicting the severity of acute pancreatitis. *Journal of the Pancreas*. 2005;6(6):562-567.
49. Muller CA, Vogeser M, Belyaev O, et al. Role of endogenous glucocorticoid metabolism in human acute pancreatitis. *Critical care medicine*. Apr 2006;34(4):1060-1066.
50. De Waele JJ, Delrue L, Hoste EA, De Vos M, Duyck P, Colardyn FA. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system. *Pancreas*. Mar 2007;34(2):185-190.
51. De-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, et al. Early Factors Associated With Fluid Sequestration and Outcomes of Patients With Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(6):997-1002.
52. Knoepfli AS, Kinkel K, Berney T, Morel P, Becker CD, Poletti PA. Prospective study of 310 patients: Can early CT predict the severity of acute pancreatitis? *Abdominal Imaging*. 2007;32(1):111-115.
53. Uomo G, Pezzilli R, Gabbrielli A, et al. Diagnostic assessment and outcome of acute pancreatitis in Italy: Results of a prospective multicentre study. ProInf-AISP: Progetto informatizzato pancreatite acuta, Associazione Italiana Studio Pancreas, phase II. *Digestive and Liver Disease*. 2007;39(9):829-837.
54. Radenkovic D, Bajec D, Ivancevic N, et al. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure. *Pancreas*. Aug 2009;38(6):655-660.
55. Gomez Beltran O, Roldan Molleja L, Garrido Perez JJ, et al. [Acute pancreatitis in children]. *Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica*. Jan 2013;26(1):21-24.
56. Gornik I, Gašparović V, Vrdoljak NG, Haxiu A, Vucelić B. Prior statin therapy is associated with milder course and better outcome in acute pancreatitis - A cohort study. *Pancreatolgy*. 2013;13(3):196-200.

57. Nijmeijer RM, van Santvoort HC, Zhernakova A, et al. Association analysis of genetic variants in the myosin IXB gene in acute pancreatitis. *PLoS One*. 2013;8(12):e85870.
58. Albulushi A, Siddiqi A, Alqarshoubi I, Aladawi M, Alkhadhour G, Farhan H. Pattern of acute pancreatitis in a tertiary care center in Oman. *Oman Medical Journal*. 2014;29(5):358-361.
59. Zuidema MJ, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The predictive value of proteinuria in acute pancreatitis. *Pancreatology*. Nov-Dec 2014;14(6):484-489.
60. Ho TW, Wu JM, Kuo TC, et al. Change of Both Endocrine and Exocrine Insufficiencies After Acute Pancreatitis in Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine*. Jul 2015;94(27):e1123.
61. Ocampo C, Kohan G, Leiro F, et al. Acta gastroenterologica Latinoamericana. Dec 2015;45(4):295-302.
62. Wang D, Yang J, Zhang J, et al. Red cell distribution width predicts deaths in patients with acute pancreatitis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;20(5).
63. Yue W, Liu Y, Ding W, et al. The predictive value of the prealbumin-to-fibrinogen ratio in patients with acute pancreatitis. *Int J Clin Pract*. Oct 2015;69(10):1121-1128.
64. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Gradauskas A, et al. The clinical value of adipokines in predicting the severity and outcome of acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. Aug 22 2016;16(1):99.
65. Mole DJ, Gungabissoon U, Johnston P, et al. Identifying risk factors for progression to critical care admission and death among individuals with acute pancreatitis: A record linkage analysis of Scottish healthcare databases. *BMJ Open*. 2016;6(6).
66. Pámiczky A, Kui B, Szentesi A, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS ONE*. 2016;11(10).
67. Rashidi M, Røkke O. Prospective evaluation of the cause of acute pancreatitis, with special attention to medicines. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(6):2104-2110.
68. Weitz G, Woitalla J, Wellhöner P, Schmidt KJ, Büning J, Fellermann K. Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2016;54(3):226-230.
69. Zhang Y, Wu W, Dong L, Yang C, Fan P, Wu H. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts persistent organ failure and in-hospital mortality in an Asian Chinese population of acute pancreatitis. *Medicine*. Sep 2016;95(37):e4746.
70. Milheiro A, Medeiros A, Castro e Sousa F. [Acute pancreatitis. An analysis of 91 consecutive cases (1988-1991) with a brief review of the literature]. *Acta medica portuguesa*. May 1995;8(5):269-277.
71. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, et al. Pancreatitis in children—experience with 43 cases. *European journal of pediatrics*. Jun 1996;155(6):458-463.
72. 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;57(12):1698-1703.
73. Lautz TB, Chin AC, Radhakrishnan J. Acute pancreatitis in children: spectrum of disease and predictors of severity. *Journal of pediatric surgery*. Jun 2011;46(6):1144-1149.
74. Gompertz M, Fernández L, Lara I, Miranda JP, Mancilla C, Berger Z. Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score as predictor of clinical outcome in acute pancreatitis. Retrospective review of 128 patients. *Revista Medica de Chile*. 2012;140(8):977-983.
75. Gompertz M, Lara I, Fernandez L, et al. [Mortality of acute pancreatitis in a 20 years period]. *Rev Med Chil*. May 2013;141(5):562-567.
76. Gonzalez-Gonzalez JA, Castaneda-Sepulveda R, Martinez-Vazquez MA, et al. [Clinical characteristics of acute pancreatitis in Mexico]. *Revista de gastroenterologia de Mexico*. Oct-Dec 2012;77(4):167-173.
77. Pant C, Deshpande A, Olyae M, et al. Epidemiology of acute pancreatitis in hospitalized children in the United States from 2000-2009. *PloS one*. 2014;9(5).
78. Dombernowsky T, Kristensen MØ, Rysgaard S, Gluud LL, Novovic S. Risk factors for and impact of respiratory failure on mortality in the early phase of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2016;16(5):756-760.
79. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health technology assessment*. 2003;7(27):iii-x, 1-173.
80. Mata DA, Ramos MA, Bansal N, et al. Prevalence of Depression and Depressive Symptoms Among Resident Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. Dec 8 2015;314(22):2373-2383.
81. Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jama*. Dec 6 2016;316(21):2214-2236.
82. Gompertz M, Fernandez L, Lara I, Miranda JP, Mancilla C, Berger Z. [Bedside index for severity in acute pancreatitis (BISAP) score as predictor of clinical outcome in acute pancreatitis: retrospective review of 128 patients]. *Revista medica de Chile*. Aug 2012;140(8):977-983.
83. Ocampo C, Kohan G, Leiro F, et al. *Acta Gastroenterol Latinoam*. Dec 2015;45(4):295-302.
84. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, et al. Pancreatitis in children - Experience with 43 cases. *European Journal of Pediatrics*. 1996;155(6):458-463.
85. Frey C, Zhou H, Harvey D, White RH. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. Jun 2007;11(6):733-742.
86. Ranson JH, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res*. Feb 1977;22(2):79-91.
87. Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC, et al. A single-centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg*. May 1978;65(5):337-341.
88. Maleth J, Venglovecz V, Razga Z, Tiszlavicz L, Rakonczay Z, Jr., Hegyi P. Non-conjugated chenodeoxycholate induces severe mitochondrial damage and inhibits bicarbonate transport in pancreatic duct cells. *Gut*. Jan 2011;60(1):136-138.

89. Maleth J, Rakonczay Z, Jr., Venglovecz V, Dolman NJ, Hegyi P. Central role of mitochondrial injury in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Acta physiologica*. Feb 2013;207(2):226-235.
90. Maleth J, Hegyi P, Rakonczay Z, Jr., Venglovecz V. Breakdown of bioenergetics evoked by mitochondrial damage in acute pancreatitis: Mechanisms and consequences. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. Jul 2015;15(4 Suppl):S18-22.
91. Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. Mar 2007;132(3):1127-1151.
92. Criddle DN, McLaughlin E, Murphy JA, Petersen OH, Sutton R. The pancreas misled: signals to pancreatitis. *Pancreatology*. 2007;7(5-6):436-446.
93. Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters: toxic Ca²⁺ signal generation and pancreatitis. *Cell calcium*. Jun 2009;45(6):634-642.
94. Hegyi P, Maleth J, Venglovecz V, Rakonczay Z, Jr. Pancreatic ductal bicarbonate secretion: challenge of the acinar Acid load. *Frontiers in physiology*. 2011;2:36.
95. Maleth J, Balazs A, Pallagi P, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology*. Feb 2015;148(2):427-439 e416.
96. Criddle DN, Murphy J, Fistetto G, et al. Fatty acid ethyl esters cause pancreatic calcium toxicity via inositol trisphosphate receptors and loss of ATP synthesis. *Gastroenterology*. Mar 2006;130(3):781-793.
97. Judak L, Hegyi P, Rakonczay Z, Jr., Maleth J, Gray MA, Venglovecz V. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. Mar 2014;466(3):549-562.
98. Petrov MS, Whelan K. Comparison of complications attributable to enteral and parenteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of nutrition*. May 2010;103(9):1287-1295.
99. Hritz I, Czako L, Dubravcsik Z, et al. [Acute pancreatitis. Evidence-based practice guidelines, prepared by the Hungarian Pancreatic Study Group]. *Orvosi hetilap*. Feb 15 2015;156(7):244-261.
100. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg*. Dec 1997;84(12):1665-1669.
101. McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. Jan-Feb 1997;21(1):14-20.
102. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, Manns MP, Bischoff SC. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clinical nutrition*. Oct 2002;21(5):409-416.
103. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg*. Sep 2002;89(9):1103-1107.
104. He XLM, Q.J.; Lu, J.G.; Chu, Y.K.; Du, X.L. Effect of total parenteral nutrition (TPN) with and without glutamine dipeptide supplementation on outcome in severe acute pancreatitis (SAP). *Clin. Nutr*. 2004;1,:43-47.
105. Pandey SK, Ahuja V, Joshi YK, Sharma MP. A randomized trial of oral refeeding compared with jejunal tube refeeding in acute pancreatitis. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. Mar-Apr 2004;23(2):53-55.
106. Sun B, Gao Y, Xu J, et al. Role of individually staged nutritional support in the management of severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBDP INT*. Aug 2004;3(3):458-463.
107. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. Feb 2005;100(2):432-439.
108. Andersson B, Olin H, Eckerwall G, Andersson R. Severe acute pancreatitis--outcome following a primarily non-surgical regime. *Pancreatology*. 2006;6(6):536-541.
109. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg*. Dec 2006;244(6):959-965; discussion 965-957.
110. Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *Journal of clinical gastroenterology*. May-Jun 2006;40(5):431-434.
111. Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*. Jul 10 2006;7(4):361-371.
112. Targarona Modena J, Barreda Cevalco L, Arroyo Basto C, Orellana Vicuna A, Portanova Ramirez M. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2006;6(1-2):58-64.
113. Eckerwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE, Andersson RG. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery--a randomized clinical study. *Clinical nutrition*. Dec 2007;26(6):758-763.
114. Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol*. May 21 2007;13(19):2733-2737.
115. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Feb 23 2008;371(9613):651-659.
116. Sathiaraj E, Murthy S, Mansard MJ, Rao GV, Mahukar S, Reddy DN. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Sep 15 2008;28(6):777-781.
117. Doley RP, Yadav TD, Wig JD, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP : Journal of the pancreas*. Mar 9 2009;10(2):157-162.

118. Pettilä V, Kyhala L, Kylanpää ML, et al. APCAP--activated protein C in acute pancreatitis: a double-blind randomized human pilot trial. *Critical care*. 2010;14(4):R139.
119. Wu XM, Ji KQ, Wang HY, Li GF, Zang B, Chen WM. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. Mar 2010;39(2):248-251.
120. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Aug 2011;9(8):710-717 e711.
121. Kyhala L, Mentula P, Kylanpää L, et al. Activated Protein C Does Not Alleviate the Course of Systemic Inflammation in the APCAP Trial. *International journal of inflammation*. 2012;2012:712739.
122. Singh N, Sharma B, Sharma M, et al. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas*. Jan 2012;41(1):153-159.
123. Li J, Xue GJ, Liu YL, et al. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis. *Pancreas*. Jan 2013;42(1):88-91.
124. Petrov MS, McIlroy K, Grayson L, Phillips AR, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition*. Oct 2013;32(5):697-703.
125. Pongratz G, Hochranner H, Straub RH, Lang S, Brunnler T. B cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) behaves as an acute phase reactant in acute pancreatitis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54297.
126. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol*. Feb 14 2013;19(6):917-922.
127. Wang G, Wen J, Xu L, et al. Effect of enteral nutrition and ecoinmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res*. Aug 2013;183(2):592-597.
128. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. Apr 7 2013;19(13):2044-2052.
129. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *The New England journal of medicine*. Nov 20 2014;371(21):1983-1993.
130. Vege SS, Atwal T, Bi Y, Chari ST, Clemens MA, Enders FT. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Gastroenterology*. Aug 2015;149(2):318-320 e313.
131. Ma J, Pendharkar SA, O'Grady G, Windsor JA, Petrov MS. Effect of Nasogastric Tube Feeding vs Nil per Os on Dysmotility in Acute Pancreatitis: Results of a Randomized Controlled Trial. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. Feb 2016;31(1):99-104.
132. Twardella D, Bruckner T, Blettner M. [Statistical analysis of community-based studies -- presentation and comparison of possible solutions with reference to statistical meta-analytic methods]. *Gesundheitswesen*. Jan 2005;67(1):48-55.
133. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of internal medicine*. Feb 5 2013;158(3):200-207.
134. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. Jun 2015;22(6):405-432.