

Kihívások gasztroenterológiai vészhelyzetekben:
Predikció GI-vérzés és akut hasnyálmirigy-gyulladás esetén

Ph.D. Tézis

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar, Szegedi
Tudományegyetem, Szeged

Dr. Hágendorn Roland

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar, Szegedi
Tudományegyetem, Szeged

I. sz. Belgyógyászati Klinika, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs
Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem,
Pécs

Témavezető:

Dr. Mikó Alexandra Ph.D.

Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem,
Pécs

Program director:

Prof. Dr. Hegyi Péter

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

Transzlációs Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem,
Pécs

Szeged, 2020

Tézis témájához kapcsolódó publikációk:

- I. Roland Hágendorn, Áron Vincze, Ferenc Izbéki, László Gajdán, Szilárd Gódi, Anita Illés, Patrícia Sarlós, Nelli Farkas, Bálint Erőss, Veronika Lillik, Dóra Illés, Péter Varjú, Katalin Márta, Imola Török, Mária Papp, Zsuzsanna Vitális, Barnabás Bod, József Hamvas, Zoltán Szepes, Tamás Takács, László Czako, Zsolt Márton, Andrea Szentesi, Andrea Párniczky, Péter Hegyi, Alexandra Mikó. Development of disturbance of consciousness is associated with increased severity in acute pancreatitis. PANCREATOLOGY 20 : 5 pp. 806-812. , 7 p. (2020). IF: 3.629
- II. Roland Hágendorn, Nelli Farkas, Áron Vincze, Zoltán Gyöngyi, Dezső Csupor, Judit Bajor, Bálint Erőss, Péter Csécsei, Andrea Vasas, Zsolt Szakács, László Szapáry, Péter Hegyi, Alexandra Mikó. Chronic kidney disease severely deteriorates the outcome of gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 23 : 47 pp. 8415-8425. , 11 p. (2017) IF: 3.34

SCIENTIFIC METRICS

Tézis témájához kapcsolódó publikációk: 2 (2 első szerzős)

Tézis témájához kapcsolódó kumulatív impakt faktor: 6.969

Q1: 2, Q2: -, Q3: -, Q4: - 3

Összes publikáció száma: 9 (2 első szerzős)

Összes kumulatív impakt faktor: 29,546

Q1: 7, Q2: 2, Q3: -, Q4: - 9 (2 első szerzős)

Totál citációk száma (MTM2): 47 független

60 összes

<https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10045966>

Hirsch Index: 6

TARTALOMJEGYZÉK

I. Bevezetés.....	- 3 -
II. Krónikus veseelégtelenség és GI vérzés.....	- 5 -
II.1 Hipozézisek/Célok	- 5 -
II.2 Módszerek.....	- 5 -
II.3 Eredmények	- 7 -
II.4 Diskusszió	- 8 -
III. Tudatzavar és akut pancreatitis.....	- 10 -
III.1 Hipozézisek/Célok.....	- 10 -
III.2 Módszerek	- 10 -
III.3. Eredmények.....	- 11 -
III.4 Diskusszió.....	- 12 -
IV. Konklúzió	- 13 -
V. Köszönetnyilvánítás.....	- 15 -

I. Bevezetés

Gasztroenterológiai vészhelyzetekben számtalan nehézséggel és kihívással kell megküzdenünk. A rossz állapotú beteg sok esetben azonnali sebészeti beavatkozást vagy intenzív terápiás (ITO) felvételt igényel. Számos esetben speciális pontozási rendszereket használunk a betegség súlyosságának megítélésre vagy a kimenetel becslésére.

Az akut, súlyos gasztrointesztinális vérzés esetén, korábban túlnyomórészt sebészeti ellátásra volt szükség. A gasztrointesztinális endoszkópia bevezetését, fejlesztését és térnyerését követően a műtétet igénylő esetek száma jelentősen csökkent. A felső nem varix eredetű vérzés előfordulása és az operatív beavatkozás igénye 1993 óta folyamatosan csökken. Bár az endoszkópos modalitások jelentős fejlődésen mentek keresztül, elmondható, hogy nem javult jelentősen a gyomor-bélrendszeri vérzések mortalitása az elmúlt évtizedekben. Ennek lehetséges okai a népesség átlagéletkorának jelentős növekedése és az ehhez kapcsolódó számos társbetegség. Gyakran tapasztalható, hogy a GI vérzés megszüntetése ellenére a kimenetel fatális. Ennek megfelelően a halálozási arány csökkentése a jövőben akkor lesz lehetséges, ha az endoszkópos technikáktól független betegkezelés

tekintetében javulást érünk el. A legfontosabb a megfelelő kockázatértékelés, emellett nagyobb figyelmet kell fordítani az elesett, rossz állapotú, magas rizikójú betegek kezelésére (korai, pontos kockázatértékelés, szorosabb megfigyelés, többparaméteres monitorozás). Számos kockázatértékelési és kimenetel-előrejelző rendszer létezik, amelyek többsége a vérzés akut fázisára jellemző klinikai paraméterekre támaszkodik. A Rockall pontozási rendszer a társbetegségek alapján számítja ki az eredményt, azonban pl. a veseelégtelenség szempontjából a stádiumok nincsenek pontosan meghatározva.

Az akut hasnyálmirigy-gyulladás (AP) a kórházi felvételek egyik vezető oka világszerte. A betegség különféle okokra vezethető vissza, amelyek súlyossága eltérő lehet. A betegség súlyossága szerint megkülönböztetünk enyhe, közepes és súlyos eseteket. A halálozás súlyos esetekben sokkal magasabb, körülbelül 30%. Mivel a súlyos esetek halálozása magas, a betegség az utóbbi évtizedekben a kutatások középpontjába került. Ennek eredményeként jelentősen javult a halálozás, de továbbra is magas. A különböző pontozási rendszerek több-kevesebb sikerrel próbálják megjósolni az esetek kimenetelét. A kórlefolyás során kialakuló későbbi szövődményeket ezek a pontozási rendszerek nem veszik figyelembe, ennek megfelelően nem tisztázzák a komplikációknak az esetre gyakorolt hatását. A módosított Marshall-pontozási rendszer több szervrendszer elégtelenségét is figyelembe veszi, amelyek szoros összefüggésben vannak a mortalitással és ITO felvétellel. A pontrendszer három fő szervrendszerre összpontosít, ennek megfelelően a kutatások is a vese, a szív- és érrendszeri és a légzési elégtelenség kialakulására koncentrálnak. A neurológiai szövődmények és a Glasgow Coma Scale (GCS) rendszeres használata háttérbe szorult. A klinikai gyakorlatban az akut hasnyálmirigy-gyulladás miatt kórházba kerülő betegeknek már kezdetben is lehetnek, de a kórlefolyás során is kialakulhatnak neuropszichiátriai tünetei, mint például alkoholelvonási szindróma, zavartság és delírium. A tudatzavar a térbeli és időbeli dezorientáció kialakulását jelenti, gyakran kórházi betegeknél fordul elő, különösen az időseknél. A jelenleg alkalmazott prognosztikai pontszámrendszerek nem veszik figyelembe a kórházi felvétel során kialakult tudatzavarokat, így nem tudják megbecsülni ezek, a betegség lefolyására gyakorolt hatásukat. Az AP kezelése túlnyomórészt tüneti, ennek megfelelően, ha a szövődmények megfelelő betegellátással csökkenthetőek, az javíthatja a kimentelt is.

II. Krónikus veseelégtelenség és GI vérzés

II.1 Hipozézisek/Célkitűzések

A krónikus veseelégtelenség (chronic kidney disease, CKD) ronthatja a GI vérzés prognózisát. Metaanalízisünk célja krónikus vesebetegek és a normál vesefunkciójú betegek összehasonlítása GI vérzés kimentele tekintetében. Fenti két csoportot vizsgáltuk mortalitás, transzfúziós igény, újravérzési arány és a kórházi kezelés hossza szempontjából.

II.2 Módszerek

A vizsgálatot a szisztematikus review-k és meta-analízisek elfogadott protokollja alapján (preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols, PRISMA-P) végeztük. A vizsgálat bejegyzése a szisztematikus összegzések nemzetközi nyilvántartásába, névszerint a PROSPERO-ba (CRD42017077987 nyilvántartási szám alatt) megtörtént. A metaanalízis a PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome) formátumon alapult (P: GI vérzésben szenvedő betegek; I: krónikus veseelégtelenség; C: normális vesefunkció; O: mortalitás, vértranszfúzió, újravérzés). Szisztematikus keresést végeztünk 3 adatbázisban, a Pubmed, az EMBASE és a Cochrane könyvtárakban a következő kifejezésekkel: (“GI bleeding” OR “gastrointestinal bleeding” OR “gastrointestinal hemorrhage”) AND (“chronic renal failure” OR “uremia” OR “chronic kidney failure”). A keresés csak humán adatokra, és adott esetben teljes szövegű angol nyelvű cikkekre korlátozódott. A Pubmed pontos keresési kifejezése a következő volt: [“GI bleeding”(All Fields) OR “gastrointestinal bleeding”(All Fields) OR “gastrointestinal hemorrhage”(All Fields)] AND [“chronic renal failure”(All Fields) OR “uraemia”(All Fields) OR “uremia”(MeSH Terms) OR “uremia”(All Fields) OR “chronic kidney failure”(All Fields)] AND [“humans”(MeSH Terms) AND English(lang)]. Az adatbázis keresést 2017. március 10-ig megjelent cikkekere végeztük. Referencia kezelő szoftvert (EndNote X7) használtunk a duplikátumok eltávolítására a címek, a szerzők és a publikációs évek közötti átfedések kiszűrésére. A beválogatott cikkek referencia listái ellenőrzése során további egy kiadványt találtunk, ami megfelelt a kritériumainknak. Az adatnyerést két vizsgáló végezte (RH és AM). A nem egyértelmű eseteket egy harmadik bírálóval (PH) konzultálva oldottuk fel. A talált elemeket akkor tartottuk megfelelőnek, ha normális vesefunkcióra, valamint CKD-re, vagy végstádiumú veseelégtelenségre (end-stage renal disease, ESRD) vonatkozó adatokat közöltek felső vagy alsó GI vérzéssel kapcsolatban. A cikkeknek tartalmazniuk kellett ugyanabban a vizsgálatban a CKD / ESRD betegek és egy kontrollcsoport adatait. A mortalitással, a transzfúzióval, a vérzéssel és a kórházi kezelés

hosszával kapcsolatos információkat manuálisan kerestük. Kizártuk az esettanulmányokat, a konferencia-összefoglalókat, az áttekintéseket és a nem felnőttkorú betegekről szóló publikációkat. Nagyszámú cikket találtunk, amelyekben ugyan tanulmányozták a GI vérzés kockázatát krónikus veseelégtelen betegeknél, de nem voltak alkalmasak meta-elemzésünkre, mivel nem tartalmaztak adatokat a GI vérzés kimeneteléről normál vesefunkciójú kontroll populációval összehasonlítva. Mortalitási adatokat, a vértranszfúziós egységek számát, az újravéreztetést és a kórházi tartózkodás hosszát elemeztük, és figyeltük a CKD és / vagy ESRD hatását a GI vérzés kimenetelére. Az összes meta-analitikai számítást a Comprehensive Meta-Analysis szoftverrel (3.0-s verzió, Biostat Inc.) végeztük, a véletlen hatás-modell (DerSimonian-Laird módszer) alkalmazásával. A bináris kimenetelre az esélyek arányát (odds ratio, OR) és a 95% -os konfidencia intervallummal (CI) számoltuk. A kórházi benttartózkodás és transzfúzió esetén az átlagadatok összehasonlításához átlag különbséget (mean difference, MD) számítottunk 95% -os CI-vel. Minden elemzés kétmintás volt, 0,05 rögzített α érték mellett. A heterogenitást Cochran Q és I² statisztikáival teszteltük. A Cochrané kézikönyv alapján $I^2 = 100\% \times (Q - df) / Q$, az I² pedig a heterogenitás nagyságát jelenti (mérsékelt: 30% -60%; jelentős: 50% -90%; jelentős: 75% -100 %). Csak azokat az eredményeket elemeztük és ábráztuk, amelyek legalább 3 vizsgálatból is rendelkezésre álltak. Szenzitivitás-elemzést végeztünk annak felmérésére, hogy 1-1 tanulmány eredményeinek eltávolítása megváltoztatja-e az eredmények értelmezését és a vizsgálatunk végső következtetését.

A megjelenési év hatásának felmérésére az eredményadatokra meta-regressziós elemzést végeztünk. Kiszámítottuk a regressziós együtthatót, és az adatokat 95%-os CI-vel és r-analóggjukkal értelmeztük. Mivel kisszámú megfelelő cikk állt rendelkezésre, a publikációs torzítást a Cochrané kézikönyv alapján a funnel plot vizuális vizsgálatával ítéltük meg. A vizsgálati tervünkhöz igazított Newcastle-Ottawa skálát (NOS) alkalmaztuk a nem randomizált kohorsz vizsgálatok minőségének értékelésére. A kiválasztási, összehasonlíthatósági és kimenetelt jelző adatokat a „csillagrendszerrel” rendelkező 6 elem alapján értékeltük: a magas minőségű, alacsony hibalehetőségű elemek egy csillagot kaptak, míg az alacsony minőségű, magas vagy ismeretlen torzítási kockázatot hordozó elemeket nem pontoztuk. 3 elem került be a kiválasztási folyamatba. A vizsgált populáció reprezentativitása esetén csillagot adtunk, ha az összes normál vagy károsodott vesefunkciójú GI vérző beteget bevontuk. Ha valamilyen már szelekciós kritériumot is alkalmaztak, nem adtunk pontot. A krónikus veseelégtelenség klasszikus definícióját alkalmaztuk (3 hónapnál hosszabb ideig

tartó, <60 mL/perc glomerulus filtrációs rátánál (GFR) alacsonyabb érték.) Az ESRD-t olyan állapotként definiáltuk, ha a betegnél rendszeres hemodialízis vagy a krónikus peritonealis dialízis legalább 3 hónapja fennállt. A kimeneteli faktoroknál csak az újravérzési rátánál adtak meg követési időt, így csak ezt tudtuk pontozni. A kimenetel értékelését és a követés hosszát nem tudtuk pontozni, mivel a legtöbb cikk retrospektív volt.

II.3 Eredmények

1063 cikket (EMBASE: 589; PubMed: 459; Cochrane: 15) találtunk összesen adatbázis-keresések révén. A közleménynek 1946-tól 2017-ig datálódtak. A másolatok eltávolítása után 875 publikáció maradt. A címek és kivonatok alapján végzett kezdeti szűrést követően 23 cikket láttunk további elemzésre megfelelőnek. Ezt követően további 18 publikációt kizártunk a megfelelő eredmények- vagy a kontrollcsoport hiánya miatt. A fennmaradó 5 és egy további támogatható publikáció került be a metaanalízisbe. Ez a 6 publikáció 406 035 páciens adatait tartalmazta, közülük 51315-nek veseelégtelensége, 354720-nak normális vesefunkciója volt. 2 cikk tartalmazott adatokat CKD betegekről, 4 pedig ESRD-betegekről. 2 vizsgálat történt CKD és ESRD betegek bevonásával, amit CKD vegyes csoportként jelöltünk. Az elemzett ESRD -betegek száma 15201 volt, a CKD-csoportnak 36035 tagja volt, és 79 beteget lehetett besorolni a CKD-vegyes csoportba.

A halálózásra vonatkozó adatok az összes cikkben rendelkezésre álltak. A CKD és az ESRD alsó csoport elemzésében magasabb mortalitási arányt észleltünk a kontroll populációhoz képest (CKD: OR = 1,786, 95% CI: 1,689-1,888, P <0,001; ESRD: OR = 2,530, 95% CI: 1,386 - 4,616, P = 0,002). 4 vizsgálat közölt adatot vértranszfúzióról és annak mennyiségéről. A szükséges vértranszfúzió 1,8-szor magasabb volt kóros vesefunkciójú betegeknél (MD = 1,863, 95% CI: 0,812-2,915, P <0,001). 3 cikkből lehetett adatokat visszakeresni az újravérzési arányra vonatkozóan. Megállapítottuk, hogy a károsodott vesefunkciójú betegek esetén az újravérzések aránya 2,5-szer több, mint a normál vesefunkciójú betegek esetében (OR = 2,510, 95% CI: 1,521-4,144, P <0,001). A hat cikkből kettő tartalmazott információt a kórházi tartózkodás hosszát illetően. A károsodott vesefunkciójú betegek esetén a kórházi tartózkodás ideje lényegesen magasabb volt GI vérzés után (MD = 13,245, 95% CI: 6,886-19,623, P <0,001). Az ESRD csoportban magas heterogenitást detektáltunk a mortalitásban (Q = 17,082; DF = 3; I² = 82,438%; P <0,001), míg a CKD heterogenitása alacsony volt (Q = 1,767; DF = 2; I² = 0%; P = 0,413).

Alacsony heterogenitást detektáltunk a vértranszfúziós szükséglet ($Q = 3,448$; $DF = 3$; $I^2 = 13,003\%$; $P = 0,328$), az újravérzések ($Q = 3,328$; $DF = 3$; $I^2 = 9,845\%$; $P = 0,344$) és kórházi tartózkodás tekintetében ($Q = 1,100$; $DF = 2$; $I^2 = 0\%$; $P = 0,577$). A metaregresszió enyhe szignifikanciát mutatott, a legfrissebb cikkekben az OR csökkent az idővel (regressziós együttható: $b = -0,0548$; 95% CI: $-0,0968 - -0,0128$; $P = 0,0105$; r-analóg: 0,2. A vértranszfúziós igény az 1980-as évek óta nem változott ($b = -0,0028$; 95% CI: $-0,0242 - 0,0186$; $P = 0,7972$; r-analóg: 0,00). 4 cikk adatai alapján nem találtunk különbséget az újravérzési arány tekintetében az elmúlt 30 évben ($b = 0,0027$; 95% CI: $-0,0353-0,03$; $P = 0,8726$; r-analóg: 0,00). Az expozíció megállapítása szempontjából a cikkek 33% -a alacsony kockázatot jelentett, míg 66% -uknál nem volt egyértelműen meghatározható a kockázat. Ezekben a cikkekben a CKD és az ESRD nem voltak egyértelműen definiálva, vagy a betegeket kódrendszer alapján sorolták be az egyes csoportokba.

II.4 Diszkusszió

A CKD alatt a csökkent vesefunkció minden fokát értjük (enyhe, közepes és súlyos krónikus vesebetegség), ahol a GFR 3 hónapnál hosszabb ideig 60 mL/percnél alacsonyabb. A CKD világméretű közegészségügyi probléma, amelynek gyakorisága és prevalenciája egyaránt növekszik, fő oka a diabetes mellitus és a magas vérnyomás. A hemodialízist vagy peritoneális dialízist igénylő ESRD betegek nagy terhet és költséget jelentenek az egészségügyi ellátórendszer számára. Mivel a hipertónia és a diabetes mellitus előfordulása, a CKD és az ESRD legfontosabb etiológiai tényezői világszerte növekszenek, azt vetítjük előre, hogy a CKD, GI vérző betegek fokozódó problémát fognak jelenteni. A hemodializált betegek száma 1990 és 2010 között megháromszorozódott. Metaanalízisünk az első, amely összefüggést keresett a GI-vérzés utáni szövődmények súlyosságát tekintetében a CKD vagy ESRD betegek és normális vesefunkcióval rendelkező betegek csoportjaiban. 3 nagy adatbázisban végzett szisztematikus keresés alapján 6 cikket tudtunk analízisünbe belefoglalni, amelyek 406035 beteg adatait tartalmazták, ezek közül 51315 beteg esetében állt fenn krónikus vesefunkció károsodás. Korábbi publikációk peptikus fekélyek nagyobb gyakoriságáról számoltak be a hosszú távon dialízisben részesülő ESRD betegek körében. A GI vérzés megnövekedett kockázata CKD és ESRD betegeknél is jól ismert. Az alsó GI vérzések leggyakoribb okai már leírásra kerültek ebben a populációban; az angioectasias mellett divertikulózist, aranyeret és ischaemiás vastagbélgyulladást azonosítottak, de egyelőre nem végeztek kohorsz vizsgálatot ebben a témában. Noha nem kívántuk szűkíteni a

keresésünket felső GI vérzésre, a beválogatási kritériumainknak megfelelő cikkek csak felső GI vérzéssel rendelkező betegekről tartalmaztak adatokat. Egyetlen alsó GI vérzéssel végzett vizsgálat, publikáció sem felelt meg bevonási kritériumainknak. Csak néhány tanulmány részletezte az endoszkópos eredményeket és a vérzés okát. Az összesített adatok alapján azt találtuk, hogy az ESRD 2,5-szeresére, míg a CKD 1,8-szorosára növelte a mortalitást GI-vérzés esetén a normál vesefunkciójú kontrollokhoz képest, azonban ezek az OR-k nem különböznek szignifikánsan. A meta-regresszió eredménye alapján a GI vérzés mortalitási aránya az 1980-as évek óta javult. Valószínűleg ez az egyik oka az adatok heterogenitásának. Az inhomogén betegcsoportok szintén jelentős torzítást eredményeznek. Az érzékenységi elemzés azonban azt mutatta, hogy egyik cikk sem befolyásolja jelentősen az egyesített OR-t. A volumen terápia és a vértranszfúzió fontos része a GI-vérzés terápiájának. Metaanalízisünk megmutatta, hogy CKD betegeknél 2,5-szer több az újravérzési kockázat, és a vértranszfúziós igény csaknem dupla annyi, mint a kontrollcsoportnak. A károsodott vesefunkciójú betegek több időt töltöttek a kórházban, mint a kontroll csoport. Tanulmányunknak számos limitációja van; ezért ennek a metaanalízisnek az eredményeit óvatosan kell értékelnünk. Sajnos csak kevés cikket találtunk a témában, ezek fele az 1980-as és 1990-es években íródott. A legutóbbi cikkekben a CKD és az ESRD csoportok elkülönültek, de a korábbi publikációkban ezek a csoportok keveredtek, ami torzításhoz vezetett elemzésünkben, és a GFR meghatározásáról sem tettek említést. A diagnózis az emelkedett kreatininszinten alapult. Az újravérzéses adatokat tartalmazó publikációk nem azonos időintervallumon követték a betegeket, és 1 tanulmány nem számolt be a követési időről. Metaanalízisünk fő erőssége a magas betegszám. Eredményeink kimutatták, hogy az ESRD-ben szenvedő betegek magasabb mortalitást mutatnak GI-vérzés során. A CKD betegek több transzfúziót igényelnek, és az újravérzési arány is magasabb, mint a normál vesefunkciójú betegeknél. Ezen súlyos állapotok miatt a kórházi tartozkodás is hosszabb. Az ESRD-ben vagy CKD-ben szenvedő betegeket körültekintőbben kell obszerválni GI vérzés esetén a potenciálisan súlyosabb szövődmények miatt. Fontosnak tartjuk kiemelni ezen klinikai probléma fontosságát, és további tudományos kutatásokat javasolunk. A CKD / ESRD és más társbetegségeknek GI vérzés kimenetelére gyakorolt hatásának részletesebb megértése érdekében obszervációs vizsgálatok indítása és regiszterek létrehozása javasolt.

III. Tudatzavar és akut pancreatitis

III.1 Hipozézisek/Célkitűzések

Irodalmi adatok alapján az AP-nek számos súlyosbító tényezője van, amelyek rontják a túlélési esélyeket. Ezek közül a hajlamosító tényezők közül a tudatzavarokat céloztuk meg kutatásunk során, mivel a terület irodalma hiányos.

1. hipotézis. Amennyiben a kórházi kezelés során tudatzavar alakul ki, a hasnyálmirigygyulladás lefolyása súlyosabb és a kórházi tartózkodás hosszabb lesz.
2. hipotézis. A tudatzavar kialakulása súlyosabb lefolyású AP-vel társul, ezáltal növelve a betegség mortalitását. Feltevéseink igazolására retroprospektív elemzését végeztük a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) adataiból.

III.2 Módszerek

A HPSG létrehozott egy nemzetközi regisztert, amely AP betegek adatait tartalmazza. Jelen vizsgálathoz az adatállomány 1220 betegének adatait használtuk fel, amelyek a kórházi kezelés során tudatzavarról és annak szintjéről tartalmaztak adatokat. Az adatokat 2013 januárja és 2017 januárja között gyűjtöttük. A tudatzavar (disturbance of consciousness, DOC) jelenléte vagy hiánya alapján a betegeket DOC és Nem-DOC csoportokba rendeztük. A DOC csoportot tovább osztottuk alkoholfogyasztáshoz kapcsolódó DOC-ra (ALC DOC) és nem alkoholfogyasztással összefüggő DOC-ra (Non-ALC DOC). DOC-t akkor véleményeztünk, ha a páciensnél zavartság, dezorientáció, emlékezetkiesés, hiper- vagy hipoaktivitás került leírásra, vagy alkoholemegvonásra jellemző tünetei voltak, mint szorongás, kézremegés, fejfájás, álmatlanság ill. izzadás illetve epilepsziás rohamok; vagy a delírium jelei. A DOC információit a HPSG nyilvántartás prospektív módon összegyűjtött adatbázisából és a betegek dokumentációjából gyűjtöttük, válaszolva a post hoc meghatározott kutatási kérdéseinkre. Súlyos esetekben a dokumentáció a megkért pszichiátriai konzilium leírását is tartalmazta. Statisztikai elemzéshez leíró statisztikai eszközöket használtunk kohorszunk jellemzésére. A csoportok közötti különbségek vizsgálatához életkor esetén független mintás t-tesztet használtunk, míg a kórházi kezelés hosszát a Mann-Whitney teszttel elemeztük. A súlyosság, a mortalitás és a DOC, valamint a DOC megjelenésének ideje és a súlyosság közötti összefüggés elemzésére a Chi-négyzet tesztet vagy a Fisher tesztet

alkalmaztuk. Az összes statisztikai elemzést az SPSS Ver. 24 Szoftverrel végeztük (IBM Corporation Armonk, New York). A szignifikancia szintet 0,05-re állítottuk be.

III.3. Eredmények

20 központból összesen 1220 esetet elemeztünk. Az életkor, a nem, a hasnyálmirigy-gyulladás etiológiája, a kórházi bentfekvés időtartama, az akut hasnyálmirigy-gyulladás súlyossága és a mortalitás tekintetében adataink komplettek voltak. Adatbázisunk 99,6% -ban tartalmazott adatokat az alkoholfogyasztásról. Betegeink több mint fele férfi volt (n: 683), és 46% -a nő (n: 537). A leggyakoribb etiológiai tényező biliaris AP volt (38,4%, n: 469), majd az idiopátiás (19,2%, n: 234) és az alkohol okozta AP következett (15,2%, n: 186). Akut alkoholos pancreatitis esetén férfi dominancia volt jellemző (férfi 87%, n: 162; nő 13%, n: 24). Közepesen súlyos AP az esetek 26,7% -ában, súlyos lefolyást az esetek 5,8% -ában figyeltünk meg. A kórházi tartózkodás majdnem háromszor hosszabb (23,5 nap \pm 2,5) volt súlyos AP esetén, mint enyhe (8,6 nap \pm 0,17) esetekben. Közepesen súlyos esetekben az átlagos kórházi bentfekvés 18 \pm 0,7 nap volt. A teljes halálozási arány tekintetében 2,4%-t kaptunk. Súlyos esetekben a mortalitás elérte a 29,9% -ot, enyhe esetekben csak 0,2% -ot, közepesen súlyos esetekben pedig 2,2%-nak mutatkozott. Az 1220 betegből 47 betegnél (3,9%) alakult ki DOC. A DOC típusa alapján delírium (n: 18), zavartság (n: 16), alkoholmegvonási szindróma (n: 9) és görcsök (n: 3) csoportokat azonosítottak. A DOC etiológiája szerint kohorszunkban az alkohol (n: 23), az idősebb kor (n: 9) és a szepszis (n: 6) okozta a legtöbb esetet. Ezekon felül iszkémia (n: 3), hipoglikémia (n: 1) és elektrolit-zavar (n: 1) okozott DOC-t. További 4 eset idiopátiás volt. A férfi arány 55,4% (n: 650) volt a Non-DOC csoportban, míg 70,2% (n: 33) a DOC csoportban. A DOC jelenléte nagyobb gyakoriságot mutatott férfiaknál, mint nőknél (70,2% vs. 29,8%, n: 33 vs. n: 14, p: 0,045). Az életkor tekintetében szignifikáns különbségek mutatkoztak, a DOC csoportban az alanyok idősebbek voltak (62,2 \pm 18,7 vs. 56,5 \pm 17 év, p: 0,025). A regisztrált 47 DOC beteg közül 23 (48,9%) eset volt ALC DOC, míg 24 (51,1%) eset nem ALC DOC volt. Az ALC DOC csoportban a delírium gyakrabban volt jelen, mint a nem ALC DOC csoportban (n: 12 vs. n: 7), míg a Non-ALC csoportban az enyhébb klinikai jellemzőkkel járó zavartság gyakoribb volt (n: 15). Az ALC DOC szignifikáns összefüggést mutatott a nemmel. Előbbi férfiaknál gyakrabban alakult ki, mint nőknél (91,3% vs. 8,7%; n: 21 vs. n: 2; p: 0,002), míg a nem ALC DOC csoportban nem volt különbség a nemek aránya között. A nem ALC DOC csoportban a betegek idősebbek voltak, mint az ALC DOC betegek (70,5 \pm 18,4 vs. 53,5 \pm 15 év, p: 0,002).

A DOC csoportban a súlyos AP gyakorisága lényegesen magasabb volt (19,2% vs. 5,3%, n: 9/47 vs. n: 62/1173, $p < 0,001$), a mortalitás 8,8-szor volt magasabb, (14,9% vs. , 1,7%, n: 7/47 vs. n: 20/1173, $p < 0,001$), és hosszabb kórházi bentfekvésre szorultak ezen betegek a Non-DOC csoport pácienseihez képest (Me: 11; IQR: 8-17 nap vs. Me: 9; IQR: 6 -13 nap, $p: 0,049$). Az ALC DOC csoportban közepsúlyos AP gyakrabban alakult ki mint a nem ALC DOC csoport betegeinél (43,5% vs. 12,5% n: 10 vs. n: 3), míg a súlyos AP előfordulása 7-szer magasabb volt a nem ALC csoportban. (33,3% vs. 4,4%, n: 8 vs. n: 1), $p < 0,001$. A mortalitás nem mutatott különbséget az elemzett csoportok között (n: 3 vs. n: 4). A nem ALC DOC csoport betegeinél az átlagos kórházi bentfekvés magasabb volt (Me: 13; IQR: 7-20 nap vs. Me: 9,5; IQR: 8-15,5 nap, $p: 0,119$).

III.4 Diskusszió

A kórházi kezelés során kialakuló delírium gyakran észrevétlen marad, mivel tünetei a demenciára és a depresszióra emlékeztetnek, tovább bonyolítva a diagnózist. Ennek megfelelően nem meglepő, hogy nincsenek releváns adataink a DOC és az AP kimenetelének összefüggéseiről. Értekezésünk az első, amely kimutatta, hogy DOC esetén súlyosabb és magasabb AP halálozási arányokkal kell számolnunk. Felmerül a kérdés, hogy melyik tényező alakul ki előbb, a súlyos AP vagy a DOC. Feltételezhető, hogy az AP által felszabaduló metabolikus mediátorok miatt a hypovolemia és a szisztémás gyulladáshoz vezető szindróma különböző szervi elégtelenségekhez, többek között például encephalopathiához vezet. Másrészt enyhe AP-vel (Atlanta osztályozás alapján) történő kórházi kezelés során krónikus alkoholfogyasztó betegeknél delírium tremens fordulhat elő, ami önmagában is egy súlyos állapot, amely többszervi elégtelenséghez, ITO-felvételhez és mechanikus lélegeztetéshez vezethet. Fontos megemlíteni azt is, hogy a delírium kialakulása - korábbi közlemények alapján - növeli a halandóság kockázatát intenzív osztályon kezelt betegek esetén. Megállapítottuk, hogy a mérsékelt AP gyakoribb az ALC DOC csoportban, míg a Non-ALC DOC csoportban súlyosabb eseteket észleltünk. Elmondhatjuk, hogy nem volt különbség a halálozási arányban az ALC DOC és a nem ALC DOC csoportokban. Az ALC csoportban ugyan alacsonyabb volt a súlyos AP aránya, azonban mortalitási arány hasonló volt. Ez a különbség azzal magyarázható, hogy az ALC DOC csoport betegei rendszerint alacsonyabb társadalmi helyzetűek, alacsonyabb jövedelműek, gyakran alultápláltak, vitaminhiányosak, cachexia/szarkopénia detektálható, esetükben gyakori a májcirrhosis, amely tényezők együttesen magasabb mortalitást eredményezhetnek AP esetén. A másik

feltételezés, hogy a DOC etiológiától függetlenül is befolyásolja a halálozást. Megállapításainknak vannak bizonyos korlátai. A kohorsz elemzés alapján különbség volt a demográfiai paraméterekben, ami bizonyos mértékben befolyásolhatja eredményeinket. A DOC és a Non-DOC, valamint az ALC és a nem ALC DOC csoportok közötti nemi különbségek is megfigyelhetőek voltak. A DOC és a nem ALC DOC csoportokban az átlagéletkor magasabb, aminek ok-okozati szerepe lehet a betegség súlyosabb lefolyásában.

A tudatzavar és a pancreatitis súlyosságának ok-okozati összefüggésének megítélésére vizsgálatunk kutatási módszere miatt nincs lehetőség, csupán asszociációt tudunk kimutatni az egyes paraméterek között.

A benzodiazepinek jelenleg az alkoholmegvonási szindróma első vonalbeli gyógyszerei. Jelentősen csökkentik az alkohol megvonásával kapcsolatos visszatérő rohamok kockázatát a placebohoz képest. A delírium magas előfordulási aránya és a különböző betegségek kimenetelére gyakorolt negatív hatása ellenére, az egységes szakmai irányelvek még hiányosak.

IV. Konklúzió

Dolgozatom két fontos gasztroenterológiai betegség kimenetelével foglalkozik, névszerint a GI-vérzéssel az és akut hasnyálmirigy-gyulladással. A fenti potenciálisan életveszélyes betegségekben megfelelő kockázatértékelésre, a potenciálisan veszélyeztetett betegek megfelelő időben történő kiszűrésére van szükség. A GI-vérzés tekintetében számos kockázatértékelési és a kimenetelt becslő pontrendszer létezik, amelyek az eredményt a társbetegségek alapján számolják, azonban pl. a veseelégtelenség szempontjából a stadiumok nincsenek pontosan meghatározva. Munkánk az első metaanalízis és szisztematikus áttekintés ebben a témában, amely számszerűsíti a CKD-t, mint rizikófaktort a GI-vérzésben. CKD etegeknél GI vérzés esetén a CKD szignifikánsan növeli a mortalitást, az újravérzés arányát és a kórház tartózkodás idejét, ezentúl a fenti betegek vértranszfúziós igénye is magasabb a normál vesefunkciójú csoporthoz képest. A CKD jelentősen rontja a GI vérzésben szenvedő betegek életkilátásait. A CKD betegeket nagyobb körültekintéssel kell kezelni a GI vérzés rosszabb kimenetele miatt. Habár a CKD és az ESRD más társbetegségek mellett a GI-vérzés kimenetelére is kedvezőtlenül hatnak, pontos szerepük még nem megfelelően tisztázott és megértett, ezért további vizsgálatokra van szükség e témában. Multicentrikus, multinacionalis,

nagy esetszámú vizsgálatok pontosan rögzített eredményei alapján a CKD és az ESRD szerepe GI vérzésekben egyértelműbb lehet.

Az AP kezelése során kialakulhat tudatzavar, de egyelőre nincs megfelelő irodalom arról, hogy ez milyen hatással van az AP kimenetelére. Dolgozatunk az első kohorsz elemzés a HPSG adataiból, amely azt mutatta, hogy a DOC az AP súlyosabb lefolyásával jár, emellett ezeknél a betegeknél hosszabb a kórházi tartózkodás is. Az anamnézisben szereplő alkoholfogyasztás növeli a közepes AP arányát a DOC csoportban. Adataink alapján arra a következtetésre juthatunk, hogy a DOC megjelenése negatív prognosztikai tényező az AP kimenetelében. A jövőben a fenti tényezők jobb megértése érdekében obszervációs klinikai vizsgálat megszervezése szükséges a DOC összes releváns paraméterének folyamatos figyelemmel kísérésével. Ha a vizsgálat megerősíti adatainkat, randomizált klinikai vizsgálatokat érdemes szervezni a DOC megelőzésére. Adataink alapján a delírium kialakulásának csökkentése az AP kezelésének regularis része kellene hogy legyen.

V. Köszönetnyilvánítás

Nagyon hálás vagyok Tóth Kálmánnak, az I. sz. Belgyógyászati Klinika vezetőjének, aki megteremtette PhD munkám feltételeit, és a napi munka mellett lehetővé tette intenzív kutatómunkámat is.

Szeretném megköszönni témavezetőm, Mikó Alexandra önzetlen és kitartó támogatását. Köszönöm hogy irányította tudományos tanulmányaimat, és hogy tapasztalatával és tanácsaival segítette munkámat. Köszönetemet szeretném kifejezni Hegyi Péternek, aki meggyőzött, hogy csatlakozzak a HPSG-hez és tudományos munkát folytassak, emellett külön köszönet értékes szakmai és erkölcsi tanácsaiért, és türelmes támogatásáért.

Hálás vagyok a Szentesi Andrea vezette interdiszciplináris kutatóegységnek is. A Ph.D. munkám nem lett volna eredményes a HPSG és a Pécsi Tudományegyetem Transzlációs Orvostudományi Intézetének adminisztrátorai, betegkoordinátorai és klinikai kutatói munkája, segítségével nélkül. Ezenkívül szeretnék köszönetet mondani Farkas Nelinek a statisztikai számításokhoz nyújtott segítségéért. Legmélyebb hálám a szüleimnek és a családomnak szól, akik támogattak tanulmányaim és kutatómunkám során. Ezúton is szeretnék köszönetet mondani azoknak a kollégáknak, akik mindig bíztak abban, hogy képes vagyok erre a munkára.