Dr. Mühl Diana

Az oxidatív stressz és hemosztázis paraméterek változása életveszélyes tüdőembólia trombolítikus kezelése során

Doktori (PhD) értekezés

Programvezető: Prof. Dr. Rőth Erzsébet

Témavezetők: Dr.Lantos János, Prof. Dr. Bogár Lajos

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Pécs, 2007.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés 1
    1.1 A tüdőembólia előfordulási gyakorisága, mortalitása 1
    1.2 A tüdőembólia kórokai 1
    1.3 A tüdőembólia patofiziológiája 3
    1.4 A tüdőembólia diagnosztikája 4
        1.4.1 Fizikális tünetek 4
        1.4.2 Mellkas röntgen 4
        1.4.3 Elektrokardiogramm 5
        1.4.4 Perfúziós tüdőszcintigráfia 5
        1.4.5 Angiográfia 6
        1.4.6 Spirál komputertomográfia 7
        1.4.7 Echokardiográfia 8
        1.4.8 Mélyvénás trombózis diagnosztikája 9
        1.4.9 Laboraróriumi diagnosztika 9
    1.5 A tüdőembólia kezelése 10
        1.5.1 Hemodinamikai és respiratorikus támogatás 10
        1.5.2 Trombolízis 11
        1.5.3 Sebészi embolectomia 13
        1.5.4 Vénás filterek 13
        1.5.5 Antikoaguláns terápia 13
        1.5.6 Tartós orális antikoaguláns kezelés 14
    1.6 A vérkeringés és véralvadási rendszer élettana, kórélettana 14
    1.7 Hipoperfúzió-iszkémia-reperfúzió 17
    1.8 Vizsgálatunk alapjául szolgáló közlések 21
2. Célkitűzések 23
3. Módszerek 24
    3.1 Beteganyag 24
        3.1.1 Bevételi kritériumok 24
        3.1.2 Kizárási kritériumok 25
        3.1.3 A vizsgálat megszakítása 25
        3.1.4 Vizsgálat végpontjai 25
        3.1.5 Kontroll csoport 25
    3.2 Kezelés 26
        3.2.1 Szupportív kezelés, diagnosztikus eljárások trombolízis előtt 26
        3.2.2 Ultranagy dózisú sztreptokináz kezelés 26
        3.2.3 Altepláz kezelés 27
        3.2.4. Trombolízis utáni antikoaguláns kezelés 27
        3.2.5 Utánkövetés, záró vizsgálat 27
    3.3 Mérési módszerek 27
        3.3.1 Mintavételezés gyakorisága 27
        3.3.2 Trombocita aggregáció mérés technikája 28
        3.3.3 Az oxidatív stressz és leukocita aktiváció mérésének laboratóriumi technikája 30
            3.3.3.1 Malondialdehid meghatározása teljes vérben 30
            3.3.3.2 Redukált glutation mérése teljes vérben 31
            3.3.3.3 Plazma protein szulfhidril csoport szintjének meghatározása Ellman reagenssel 31
            3.3.3.4 Szuperoxid dizmutáz enzim meghatározása teljes vérben 31

3.3.3.5 Fehérvérsejtek reaktív oxigéngyök termelése teljes vérben 32
3.3.3.6 Plazma mieloperoxidáz meghatározása 32
3.3.3.7 Fehérvérsejt CD11a, CD18 adhéziós molekulák és CD97 gyulladásos marker mérése 32
3.3.3.8 Egyéb laboratóriumi paraméterek 33
3.4 Statisztikai analízis 34
4. Eredmények 35
4.1 Betegek 35
4.2 Trombocita aggregációs és hemosztazeológiai vizsgálatok eredményei 37
4.2.1 Trombocita szám változása 37
4.2.2 ADP indukálta trombocita aggregáció 37
4.2.3 Adrenalin indukálta trombocita aggregáció 38
4.2.4 Kollagén indukálta trombocita aggregáció 39
4.2.5 Spontán trombocita aggregáció 39
4.2.6 Fibrinogén szint változása 40
4.2.7 Hemoglobin változása 41
4.2.8 D-dimer értékek változása 41
4.3 Oxidatív stressz és leukocita aktivációs vizsgálatok eredményei 44
4.3.1 Fehérvérsejtszám változása 44
4.3.2 Malondialdehid szint változása 44
4.3.3 Redukált glutation koncentráció változása 46
4.3.4 Plazma protein szulfhidril csoport szintjének változása 46
4.3.5 Szuperoxid dizmutáz enzimaktivitás változása 47
4.3.6 Granulocita aktivációs paraméterek 47
4.3.7 A keringő fehérvérsejtek adhéziós molekula expressziója 49
4.3.8 Keringő fehérvérsejtek gyulladásos marker expressziója 49
5. Megbeszélés 51
6. Tézisek 59
7. Irodalomjegyzék 60
8. Mellékletek 69
9. A szerző publikációi 76
9.1 A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi 76
9.2 A szerző egyéb publikációi 79
10. Köszönetnyilvánítás 82

Rövidítés jegyzék:

acut myocardialis infarctus (AMI)

adenozin trifoszfát (ATP)

aktivált partialis thromboplastin idő (aPTI)

alacsony molekulasúlyú heparin (LMWH)

általános gyulladásos reakcióval (SIRS)

cardiac index (CI)

cardiac troponin T (cTnT)

disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC)

elektrokardiogramm (EKG)

fehérvérsejtek reaktív oxigéngyök termelése (ROS)

fluoreszcein izotiocianát (FITC)

foszfolipáz C (PLC)

frakcionálatlan heparin (UFH)

glikoprotein (GP)

komplement (C)

leukocita „nagyon késői" antigén-4 (VLA-4)

leukotriének (LT)

limfocita funkcionális antigén-1 (LFA-1)

makrofág antigén-1 (MAC-1)

malondialdehid (MDA)

mellkas röntgen (MRTG)

mélyvénás trombózis (MVT)

nagy molekulasúlyú kininogén (HMWK)

natriureticus peptid (BNP)

nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD)

nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH)

O^{2-} (szuperoxid anion)

$OH^{\cdot}$ (hidroxilgyök)

oxidatív stressz (OS)

platelet poor plasma (PPP)

platelet rich plasma (PRP)

plazma mieloperoxidáz (MPO)

plazma protein szulfhidril csoport (PSH)
pulmonalis artériás középnyomás (PAP)
pulmonális embólia (PE)
recombinant tissue plazminogén aktivátor (rt-PA)
redukált glutation (GSH)
ROS (reaktív oxigén species)
simplified acute physiology score (SAPS II)
spirál komputer tomográfia (sCT)
systemic inflammatory response system (SIRS)
szöveti faktor (TF)
szöveti típusú plazminogén aktivátor (tPA)
sztreptokináz (SK)
szuperoxid dizmutáz (SOD)
tissue factor pathway inhibitor (TFPI)
trombocita (tct)
trombocita aktiváló faktor (PAF)
trombolízis (TL)
trombotikus trombocitopeniás purpura (TTP)
tromboxán (Tx)
urokinase típusú plazminogén aktivátor (uPA)
urokináz (UK)
vénás tromboembóliás szindróma (VTS)
von Willebrand faktor (vWF)

1. Bevezetés

1.1 A tüdőembólia előfordulási gyakorisága, mortalitása

A pulmonális embólia (PE) a harmadik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálok, előfordulása 50-100/100000/lakós/év (1), továbbra is nemzetközi egészségügyi probléma, becsült adatok szerint Franciaországban évi 100000, Angliában 65000, Olaszországban 60000 új esetet kezeltek (2). Nyugat-európai országokban a PE és a mélyvénás trombózis (MVT) előfordulása 0,5-1,0 ‰ (3). A PE diagnózisa gyakran nehéz és megkésett, Magyarországon kb. 3000 ember halálát okozza évente, kezelés nélkül halálozása 30%, megfelelő antikoaguláns kezelés mellett a halálozás 2-8%-ra csökkenthető (4). A kórházakban elhunytak boncolása során 12-15%-ban szerepel mint halálok (5), ez az arány jelentősen nem változott az elmúlt három évtizedben. Az ICOPER tanulmány (1) 2454 PE-s beteget vizsgált, az összmortalitás az első három hónapban 17,5% volt, hosszú távon a visszatérő PE-ás epizódok és a revaszkularizáció hiánya pulmonális hipertónia kialakulásához vezettek. A stabil keringésű tüdőembóliás betegek kórházi mortalitása összességében 10%, az első 24 órában 4% (6). Az akut masszív tüdőembóliás betegek 95%-a meghal, ha a kórházi felvételkor keringés-légzés leállás lép fel, ezen újraélesztett betegek 77%-a már az első 24 órában exitál. A lélegeztetésre szoruló pulmonális embóliás betegek mortalitása drámaian magas, 80% (7). Az akut PE egyik kezelési módja lehet a trombolízis (TL). A tüdőembólia letalitása TL-t követően 4,7-11,4%-ra csökkenthető (8). A kórházban elhunytak boncolása során igazolt tüdőembóliát előzőleg mindössze 29%-ban diagnosztizálták a klinikusok. Mindezek alapján az elsődleges cél a PE gyors és biztos diagnózisa, majd a mielőbbi megfelelő kezelés elkezdése (9).

1.2 A tüdőembólia kórokai

A PE nem önálló betegség, forrása döntő többségében posztoperatív állapot, baleseti sérülés, tartós immobilizáció kapcsán kialakult MVT, de okozhatja a véralvadási rendszer szerzett vagy öröklött defektusa is, helyesebb a “vénás tromboembóliás szindróma” (VTS) néven említeni (10). VTS-ra kongenitális prediszpozíció és nem befolyásolható hajlamosító tényezők léteznek, ezek közül legfontosabbak például: idős életkor, visszatérő MVT és PE a családban, genetikus defektus - aktivált protein C rezisztencia (90%-ban az V. faktor

pontmutációja okozza (11), II. faktor 20210A mutáció (12), hyperhomocysteinaemia (13), antithrombin III, protein C és protein S deficiencia (14).

Etiológiai tényezők két csoportba oszthatóak:

a/ veleszületett rizikófaktorok:

- antitrombin III hiány (0,2%),
- protein C hiány (0,8%)
- protein S hiány (1,3%)
- V. faktor Leiden pontmutáció (3,0%)
- protrombin G20210 A mutáció (2,3%) (15)

b/ szerzett rizikófaktorok:

- mélyvénás v. kismedencei trombózis, vénagyulladás
- tartós ágynyugalom
- műtét, trauma utáni állapot
- szepszis
- cukorbetegség
- dohányzás
- hipovolaemia, diuretikum szedés
- emelkedett plazma- és/ vérviszkozitás
- véralvadási zavarok (DIC, heparin indukálta trombocitopenia, TTP stb.)
- véralvadást fokozó gyógyszerek (pl. antikoncipiens, ösztrogén)
- obezitás
- mozgásszegény életmód
- terhesség, gyermekágy
- szívelégtelenség, billentyű betegségek, műbillentyű
- tartós centrális vénás katéter, pacemaker elektróda
- tumor
- idős életkor
- nefrózis szindróma (16)

1.3 A tüdőembólia patofiziológiája

Az artéria pulmonális rendszer elzáródásának kiterjedése alapján megkülönböztetünk enyhe: <25%, középsúlyos: 25-50% és súlyos: >50% PE-t.

A hemodinamikai tünetek alapján PE-t két nagy csoportra oszthatjuk: masszív és nem masszív.

Masszív PE definíciója: sokk és/vagy hipotenzió (szisztolés vérnyomás <90 Hgmm vagy a nyomásesés 15 perc alatt >40 Hgmm), melynek hátterében kizárható újkeletű ritmuszavar, hipovolaemia, szepszis vagy egyéb eredet. Egyébként *nem masszív* PE-ról beszélünk. A nem masszív PE-s betegek közül célszerű elkülöníteni egy alcsoportot, akiknél az echokardiográfia jelentős jobb szívfél nyomásemelkedést igazolt, ezek a betegek a *"szubmasszív"* elnevezésű alcsoportba sorolandók, prognózisuk pedig eltér a normális jobb szívfél nyomással rendelkezőkétől (2).

PE *patofiziológiája* két szálon fut:

a/ hemodinamikai változások: jobb kamra (JK) utóterhelése nő, munkája fokozódik, következésképpen az oxigénigénye is emelkedik, a szív index csökken (még normális vérnyomás mellett is), mindez hipotenzióhoz vezet. JK nyomása fokozódik, az aorta és a JK közötti nyomásgrádiens beszűkül, a septum bedomborodik a bal kamra üregébe. Globális szív iszkémia alakul ki súlyos sokkal.

b/ hipoxémia: ventiláció/perfúzió aránytalansága jön létre, a hipoperfundált régiókban a V/Q arány nő, ugyanakkor csökken a relatíve jól perfundált és az atelectasiás területeken. A söntkeringés és a hipoxia szekunder bal kamrai perctérfogat csökkenéshez vezet. A vérlemezkékből vazoaktív anyagok szabadulnak fel, melynek következményeként diffúz vazo- és bronchospazmus alakulhat ki az érintett régióban (17). A pulmonális hipertónia progrediál és már a korai akut szakban károsodik az alveoláris surfactans termelés. Intrapulmonális sönt keringés kialakulása következtében globális artériás hipoxia és oxigénszaturáció-esés jön létre.

1.4 A tüdőembólia diagnosztikája

1.4.1 Fizikális tünetek

Panaszok és fizikális tünetek alapján (dyspnoe, mellkasi fájdalom, syncope, tachypnoe, tachycardia, köhögés, vérköpés, MVT tünetei, cianózis stb) az esetek 90%-ban a diagnózis feltételezhető. Azonban a beteg állapota nem mindig korrelál az elváltozás súlyosságával. A nem masszívnak vélt PE-s esetek 10%-nál súlyos kórfolyamatot igazol a radiológiai lelet.

Panasz, fizikális tünetek

- légzéssel szinkron heves szúró mellkasi fájdalom
- verejtékezés
- cianózis vagy sápadtság
- dyspnoe, tachypnoe
- halálfélelem
- alacsony vérnyomás, nagyér stop miatti hemodinamikai katasztrófa
- ritmuszavarok (pitvari-, kamrai extraszisztolék, akut pitvarfibrilláció, pitvari flutter, stb.)

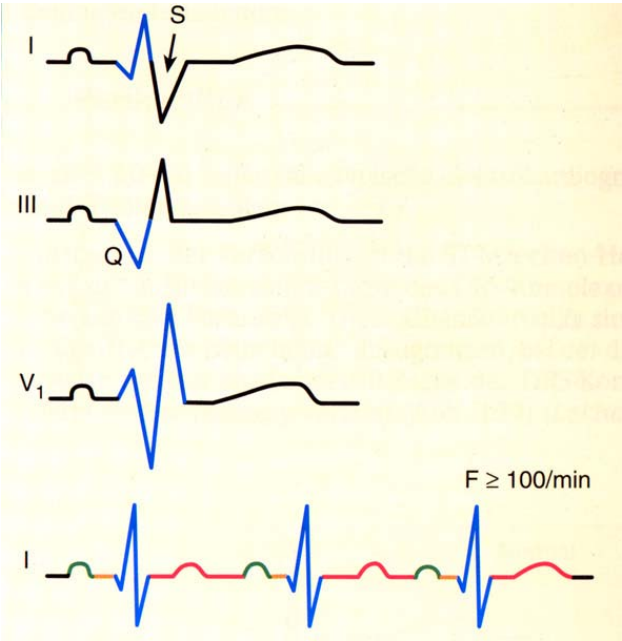
1.4.2 Mellkas röntgen (MRTG)

PISAPED tanulmány szerint a hilaris artéria amputációja, oligaemia, ék alakú infiltráció pleurális alappal az esetek 15-45%-ban kimutatható (18). Az akut PE-ra patognómikus rtg eltérés szegényes a fentiek mellett a leggyakoribb rendellenesség a rekesz féloldali megemelkedése, csíkszerű atelectasia, az embolizált tüdőterület ödémája (Westermark-féle tünet) és a pulmonális artéria elődomborodása látható. Esetenként féloldali pleurális folyadékgyülem észlelhető.

1. ábra: PE MRTG képe, jobb oldalon hydrothorax, magas rekeszállás, atelectasia.

1.4.3 Elektrokardiogramm (EKG)

Leggyakroribb elváltozások: sinus tachycardia, S1Q3T3 formáció (McGinn-White szindróma), akut P pulmonale, mellkasi V1-3 elvezetésben negatív T hullámok, inkomplett vagy komplett jobb Tawara-szárblokk, jobb kamrai strain jelei, akut pitvarfibrilláció, pitvar-kamrai vezetészavarok. SISIISIII a jobb szív fél kitágulása és a szív tengelyének következményes rotációja miatt.

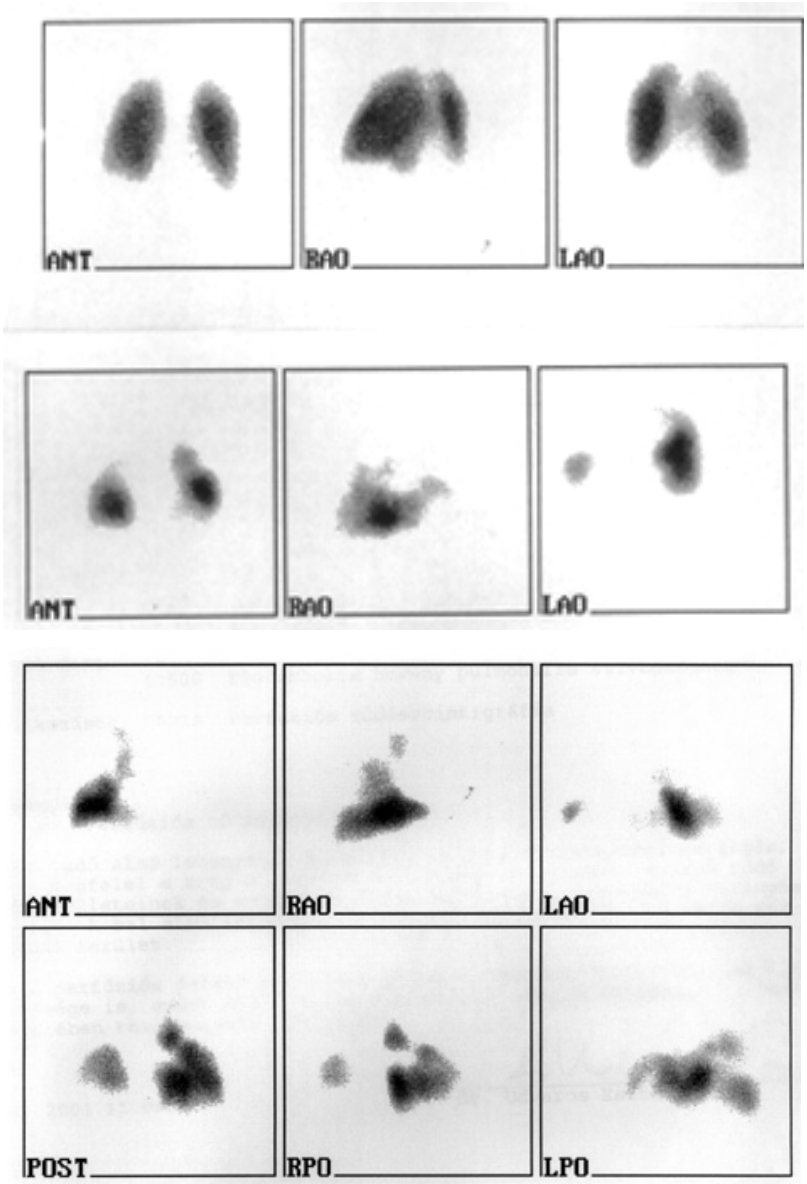


2. ábra: PE EKG képe, piros és kék színek a típusos elváltozásokat jelölik. (Forrás: Schuster HP, Trappe HJ: EKG-Kurs für Isabel, Stuttgart, ENKE 1997)

1.4.4 Perfúziós tüdőszcintigráfia

Alapkő a PE diagnózisában mert nem invazív és számos tudományos tanulmány igazolta létjogosultságát. Önmagában azonban nem alkalmazható a perfúziós tüdőszcintigráfia, vagy inhalációs tüdőszcintigráfiával vagy egyéb radiológiai vizsgáló módszerekkel (MRTG, spirál CT stb.) kell kiegészíteni. Több tanulmányban összehasonlítva a perfúziós-ventillációs tüdőszcintigráfiát a pozitív prediktív értékét 88%-ban adták meg (19, 20). A PISAPED vizsgálat a mellkas RTG és a perfúziós tüdő szcintigráfia alapján a klinikai gyanút az alábbi kategóriákba osztotta: normál, látszólag normál, PE valószínűtlen, PE valószínű (21). A perfúziós tüdőszcintigráfia szenzitivitása 92%, pozitív kórjósló értéke (PPV): 92%, specificitása: 87%, negatív kórjósló értéke (NPV): 88%. Hátránya, hogy nem mindig diagnosztikus a krónikus obstruktív tüdőbetegeknél a

légúti obstrukciót kísérő reaktív vazokonstrikció miatt. A PE kizárására negatív esetben jól alkalmazható (hiba ráta: 0,9%, felső 95%, megbízhatósági határ: 2,3%) (22).



3. ábra: Perfúziós tüdőszcintigráfia saját beteganyagunkból.
Fent: Normál tüdőperfúzió, alatta nagykiterjedésű perfúziós defektusok mindkét tüdőben három felvételi irányból. Lent: Kiterjedt, mindkét tüdőt érintő perfúziós defektusok hat felvételi irányból.

1.4.5 Angiográfia

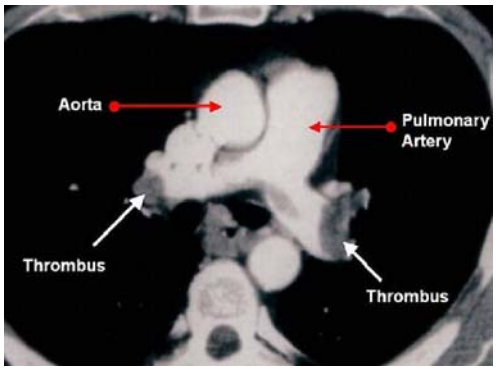
Legutóbbi évek irodalmi ajánlásai alapján csak akkor indokolt PE diagnosztikája céljából végezni, ha a perfúziós tüdőszcintigráfia és egyéb nem invazív vizsgálat eredménye bizonytalan, vagy a sürgősségi trombolízisnek (TL) kontraindikációja áll fenn és a helyi

angiográfiás labor speciális eljárással képes a PE-t okozó rög eltávolítására (fragmentálás, vákuum evakuáció, rotabláció stb). Ma inkább mint kizáró vizsgálat kap helyet a PE diagnosztikájában (23, 24, 25).

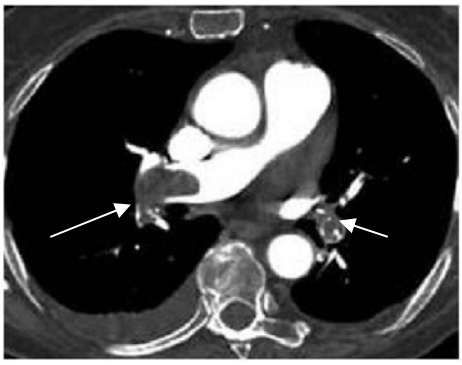
4. ábra: Jelentős, több pulmonális ágat érintő tüdőembólia angiográfiás képe, nyilak jelzik az artéria pulmonális kontrasztanyag telődési hiányát.

1.4.6 Spirál komputertomográfia (sCT):

A sCT nem invazív, centrális véna punkciója nélkül angiográfiát helyettesítheti, szenzitivitása: 53-89%, specificitása: 78-100%. Költség-hatékony (cost benefit) vizsgálat a páciens (cost/life) életértékének vonatkozásában, legjobbnak a sCT és D-dimer vizsgálat összekapcsolását találták (26). Egy 112 betegen végzett tudományos vizsgálat 3 esetben igazolt álnegatív sCT-t és 3 reembóliát találtak a további nyomonkövetés során (5,4%) (27, 28). Kifejezetten javasolt, ha a perfúziós tüdőszcintigáfia és az alsóvégtagi Duplex szonográfia nem vezet egyértelmű eredményhez, valamint ha nagykiterjedésű perfúziós defektushoz nem társul PE-ra jellemző klinikai kép. Javasolt egyéb tüdő eredetű betegség (pl. tumor, tbc, emphysemás bullák stb.) kizárására vagy igazolására. A vizsgálat hiányossága, hogy csak kellően nagy pulmonális artéria ágakat (> 2-5 mm) érintő embóliát tud definiálni.



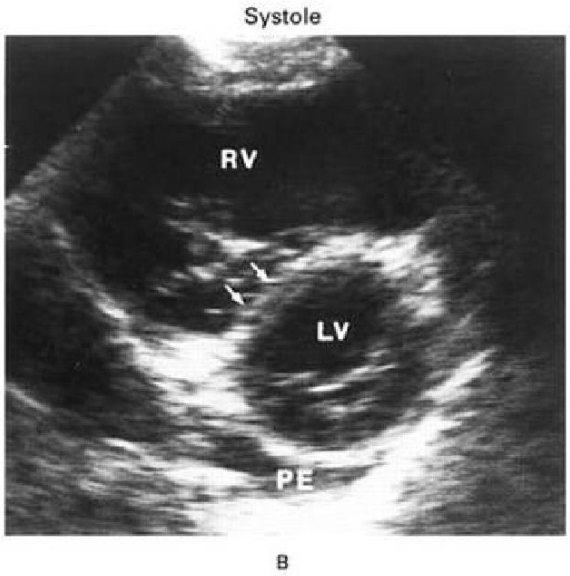
5. ábra: PE spirál - CT képe



6. ábra: PE CT-angiográfiás képe.

1.4.7 Echokardiográfia

Mellkasi fájdalomhoz vezető kórképek (acut myocardialis infarctus (AMI), aorta dissectio, pericardialis tamponád stb.) differenciál diagnosztikájában elengedhetetlen, segít a pulmonalis embólia diagnózisának megerősítésében és tájékoztat a JK nyomásviszonyairól. Ha a JK/BK diaméter aránya > 0,5 és a tricuspidalis áramlási sebesség > 2,5 m/s a vizsgálat szenzitivitása 93%, specificitása 81 % PE-ra nézve (29). Pozitív perfúziós tüdőszcintigráfia esetén (ha a perfúziós defektus nagyobb mint 30%) 90%-ban igazolható JK falmozgászavar (30). Transoesophageális echokardiográfia direkt trombus kimutatására is alkalmas, szenzitivitása sCT-vel összehasonlítva 79%, specificitása: 100% (31). ICOPER regiszter 1135 PE-s betegből 4%-nál talált jobb szívfél trombust, ez a szám kontraszt echokardiográfiával 18%, ebben az esetben az angiográfia kontraindikált (32)! Végül mortalitás irányában kórjósló (1, 33).



7. ábra: Extrémen tágult jobb kamra és D-jel echokardiográfiás képe. A bal kamra irányában benyomott septumot nyilak jelzik.

1.4.8 MVT diagnosztikája

A/ Impedancia pletizmográfia: olcsó eljárás, de szenzitivitása csak 60%.

B/ Duplex szonográfia: hiperechogén szignállal a trombus felkereshető, szenzitivitása és specificitása: 95-98%. PE irányában a vizsgálat szenzitivitása alacsony, de PE-s betegek 50%-nál mélyvénás thrombosis mutatható ki (10, 20, 23).

1.4.9 Laboratóriumi diagnosztika

A/ Artériás vérgáz: A betegek kb. 20%-a normális artériás oxigéntenzióval rendelkezik. Jellemző még az alacsony artériás széndioxidtenzió, egyes szerzők az alveolo-artériás oxigéndifferenciát tartják legérzékenyebbnek. Wicki és szerzőtársai egyszerű klinikai és anemnesztikus adatok mellett döntően az artériás vérgáz analízisre alapozva hozták létre a PE valószínűségét jól alátámasztó score rendszerüket (34).

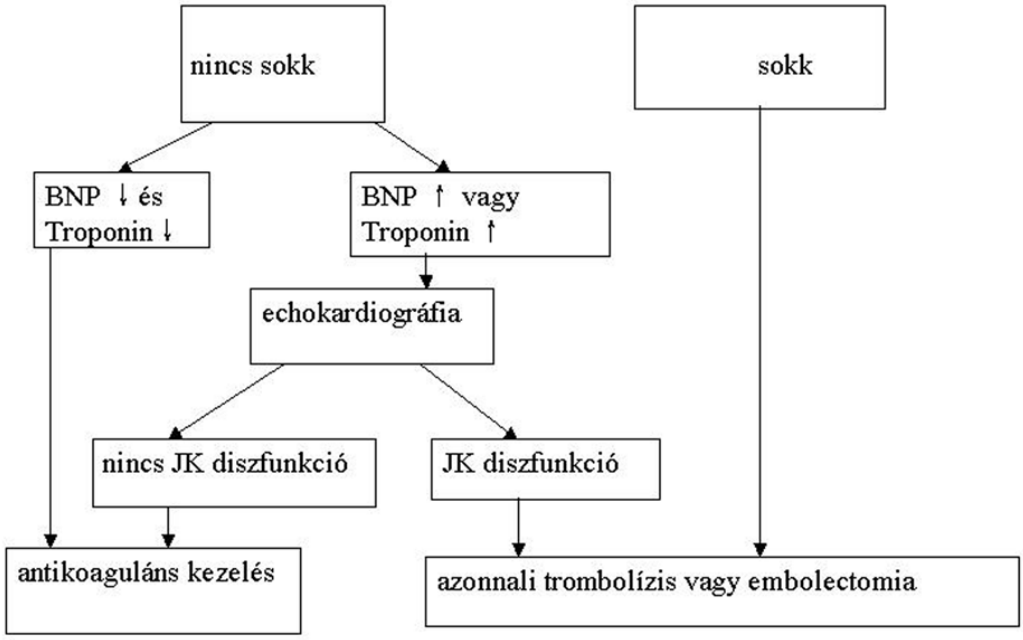
Variable	Score*
Previous pulmonary embolism or deep vein thrombosis	+2
Heart rate >100 beats per minute	+1
Recent surgery	+3
Age (years)	
60–79	+1
≥80	+2
$PaCO_2$	
<4.8 kPa (36 mm Hg)	+2
4.8–5.19 kPa (36–38.9 mm Hg)	+1
PaO_2	
<6.5 kPa (48.7 mm Hg)	+4
6.5–7.99 kPa (48.7–59.9 mm Hg)	+3
8–9.49 kPa (60–71.2 mm Hg)	+2
9.5–10.99 kPa (71.3–82.4 mm Hg)	+1
Chest radiograph	
Platelike atelectasis	+1
Elevated hemidiaphragm	+1

8. ábra Wicki féle score rendszer

B/ D-dimer: A D-dimer keresztkötésben lévő fibrin degradációs produktuma. Kvantitatív ELISA vagy ELISA derivált metódussal 99%-ban szenzitív, ha az értéke > 500 ug/l (35). Dunn és szerzőtársai szerint akut PE-ra szenzitivitása 96,4% (95% confidencia intervallum /CI/: 87,5-99,6%), negatív kórjósló értéke 99,6% (95% CI: 98,7%-tól > 99,9%), specificitása 52,0% (95% CI: 48,8%-54,9%), pozitív kórjósló értéke: 9,5% (95% CI: 7,2-12,2 %) (36). Bár a vizsgálat fibrinre nagyon specifikus, de a fibrin specificitása a MVT-ra alacsony, ezért specificitása csak 40-65%. Pozitív lehet tumorban, infekcióban, nekrózisban, terhességben, szülés után, ezért nem az egész populációra alkamazható. Kifejezetten javasolt sürgősségi esetben a PE kizárására illetőleg a VTS megerősítésére (37, 22, 24, 26, 38, 39).

C/ Cardiac troponin T (cTnT), troponin I, nátriuretikus peptid (BNP): Valamennyi laboratóriumi marker széles körben használt a kardiológiai gyakorlatban, szenzitív és specifikus markere a kis mértékű szívizomsejt elhalásnak is. Értéke az akut, masszív PE-ban kialakuló jobb szívfél elégtelenség esetében is megemelkedik. Prognosztikus indexként alkalmazható, független prediktora a 30 napos mortalitásnak. Azon betegeknél, akiknél

cTnT értéke ≥ 0,1 μg/l a kórházi mortalitás 44%, míg az ennél alacsonyabb érték esetén csak 3% (40, 41). Ezek alapján Kucher és Goldhaber az alábbi kezelési stratégiát ajánlja.



9. ábra: PE kezelési stratégiája Kucher és Goldhaber szerint

1.5 A tüdőembólia kezelése

1.5.1 Hemodinamikai és respiratorikus támogatás

Bal kamra végdiasztolés volumen csökkenése miatt kialakuló hipotenzió gyors korrekciójára volumentöltés mielőbbi megkezdése (42) javasolt. Ozier és mtsai 13 betegen vizsgálták 600 ml krisztalloid infúzió gyors beadását, melynek hatására a szívindex (CI) 1,7-ről 2,0 l/m^2/min-re emelkedett (43). Mercat és mtsai 13 normotenziós PE-s betegnek 500 ml dextran oldatot adtak, a CI 1,6-ról 2,0 l/m^2/min-re emelkedését dokumentálták (44). Jordan és mtsai dopamin-dobutamin kombinációs alkalmazásakor 35%-os CI emelkedést észleltek a szívfrekvencia, artériás középnyomás és a pulmonalis artériás középnyomás (PAP) jelentős változása nélkül (45). Ez a kezelés javasolt normotenzió mellett igazolt CI csökkenésben is. Ugyancsak kedvező hatásokat észleltek adrenalin adásakor, mivel a PAP és a pulmonalis artériás ellenállás is csökkent (46). Büchner a shock rendezésére hemodinamikai monitorozás mellett elsődlegesen noradrenalin és dobutamin kombinációját javasolja (9).

Oxigén azonnali adagolása elengedhetetlen. Respirátor kezelés megkezdése mellékhatása miatt csak igazán indokolt esetben ajánlott, mivel a magas vénás nyomás csökkenti a vénás telődést és rontja a JK elégtelenségét, ezért alacsony légzési volumen (7 ml/kg) és intravénás folyadéktöltés javasolt. A gázcsere rosszabbodhat a respirálás megkezdését követően a sönt keringés és a perctérfogat csökkenése miatt (47). Gépi lélegeztetés mellett a kapnográfia elengedhetetlen monitorozási feltétel, mivel a trombolízis eredményességére és a reembólia kialakulására korai non invazív paraméterként alkalmazható (9, 48).

Még kevés humán adat áll rendelkezésre, de megfelelő kezelésnek ígérkezik a jövőben a nitrogén-monoxid inhalációs adagolása PE-ban (49).

1.5.2 Trombolízis (TL)

A fibrinből és a hozzá csapzódott vörösvérsejtekből álló, feji és farki részre osztható trombus (feji rész az, ami elzárja a lument, míg a farki rész a fejtől kiindulva fokozatosan elvékonyodik) az első pár napban csak gyenge kötődést mutat az erek belső rétegét alkotó intimával, ami lehetővé teszi a rögoldást. Ennek farmakológiai alapja a szervezet fibrinolítikus rendszerének aktiválódása: a plazminogén - plazmin átalakulás indukálásával, gyorsításával ugyanis a képződő plazmin képes a fibrinhálót oldani. A plazmin extrinsic és intrinsic módon aktiválható. Intrinsic aktiválását a XII faktor (Hageman) végzi, míg extrinsic aktiválását az endothel sejtek által termelt szöveti típusú plazminogén aktivátor (tPA). Klinikai gyakorlatban ennek rekombináns fajtája az rt-PA terjedt el, mint terápiás lehetőség (8).

A fiziológiás rendszerbe nem tartozó trombolítikum a sztreptokináz (SK). Ez egy a streptococcus béta hemolitikus baktérium törzs által termelt vegyület, mely nem enzimatikus úton fejti ki hatását. Kötődik a plazminogén molekulákhoz, velük komplexet képezve eredményezi a plazminogén – plazmin átalakulást, vagyis ebben az esetben a plazminogén a litikus molekula. Tekintve, hogy a SK fajidegen fehérje természetű anyag, ellene allergiás reakció indulhat meg. Az antitestek plazmaszintje 4 nappal az első dózist követően emelkedik meg számottevően. Ennek terápiás vonzata, hogy a kezdő dózist követő 4. naptól SK adása nem javallt. Mivel a SK nem csak a fibrint, hanem a fibrinogént is bontja szemben az alteplázzal, ami fibrin specifikus, a fibrinogén szint jelentős csökkenését idézi elő, ami fokozhatja a vérzéses szövődmények kockázatát (50). Másik terápiás lehetőség az urokináz (UK), melyet a vese sejtjei termelnek inaktív formában, ebből enzimatikus hatás

révén alakul ki az aktív forma. Erősebben kötődik a fibrinhez, mint a fibrinogénhez (50).

A TL indikált masszív pulmonális embóliában, a vena renalis-ok szintjéig terjedő alsó végtagi, a vállövi vénákat érintő trombózisok akut szakában. Hemodinamikai instabilitást okozó PE-ban alkalmazása kötelező annak ellenére is, hogy a vérzéses szövődmények kockázata 3-szorosa a heparin kezeléssel összehasonlítva (51, 52, 53, 54). Két órával a kezelés megkezdése után 30%-kal csökkenti a PAP-t, 15%-kal emeli a CI-et (55). 72 óra elteltével a PAP 40%-kal csökken, a CI pedig 80%-kal emelkedik (56). Echokardiográfiás vizsgálattal a TL 3. órája után a JK végdiastolés átmérőjének jelentős csökkenését találták (57). Mindezekre a heparin kezelés nem képes. A PAIMS-2 vizsgálat rt-PA és heparin hatását vetette össze, melynek eredményeként az rt-PA 2 óra után 12%-kal, 24 óra után 35%-kal csökkentette az elzáródást, 7 nap után azonban az érelzáródás mértékének változása kiegyenlítődött a két csoportban. A sokkal járó PE-s betegek körében végzett heparint és TL-t összehasonlító randomizált vizsgálatot etikai okokból leállították, mivel 8 bevételre került beteg közül 4 heparinnal kezelt meghalt (58). A különböző trombolitikumok effektivitásában eltérést nem találtak, a betegség kimenetelét sem befolyásolja a szer gyógyszertani összetétele.

A 2000-ben (vizsgálatunk tervezését megelőző évben) megjelent nemzetközi ajánlás az alábbi terápiás javaslatokat tette (2):

Szubmasszív PE-ban:

100 mg altepláz/2 óra

UK 4400 E/kg/óra 12-24 órán át

Súlyos hemodinamikai állapotban:

0,6 mg/kg/15 min altepláz (legkisebb vérzéses szövődmény)

1,5 ME sztreptokináz 2 óra alatt

TL indikációit és kontraindikációit az alábbiakban rögzítette:

- Súlyos shockot okozó PE-ban a TL kontraindikációi (1, 59) **mind relatívak !**
- Normális vérnyomás és szöveti perfúzió esetén, ha az echokardiográfia JK elégtelenségre utal (szubmasszív PE) a TL indikált, de vitatott, a kontraindikációk alaposan mérlegelendők.
- Ha a perfúziós defektus < 50%, sem masszív, sem szubmasszív fokot nem ér el, sokk nem áll fenn, a mortalitás < 5%, ilyenkor a TL nyeresége kérdéses.
- Tünet és panaszmentes PE-ban a TL kontraindikált.
- A TL-t objektív diagnosztikus eljárás előzze meg (ld.fentiekben).

1.5.3 Sebészi embolectomia

Nincs randomizált tanulmány, amely a TL-sel összevetné. Mortalitása 20-50%. Háttérbe szorult, indikációit az alábbiakban foglalták össze:

- akut masszív PE, ha a TL kontraindikált,
- ha a beteg nem egyezik bele a TL-be.
- Optimális szubtotális pulmonális obstrukció fennállása esetén főágban, fixált pulmonális hipertónia nélkül.
- Javasolt truncus pulmonalisban lévő „lovagló rög" jelenléte, sokkos állapotú beteg esetében is (60, 61).

1.5.4 Vénás filterek

Az 1980-as években rutinszerűen helyeztek be véna cava inferior filtereket (62). Az utóbbi 15 évben sokféle fajtát (Titanium Greenfild, LGM/Venatech, Bird's nest stb.) fejlesztettek ki, ezek hasznosságáról kellő számú beteget érintő összehasonlító tudományos vizsgálatok nincsenek.

Indikációi:

- rekurráló PE,
- antikoaguláns kezelés ellenjavallt,
- minimális cardio-respiratoricus tartalékok mellett magas rizikó TL-re,
- MVT fennállásakor TL előtt,
- traumás gerincvelő-sérülésben (63, 64, 65, 66).

1.5.5 Antikoaguláns terápia

A nem frakcionált heparin kezelés (UFH) Barrit és Jordan 1960-ban végzett klinikai tanulmánya óta terjedt el (67). Az Észak-Amerikai Konszenzus Konferencia a thrombosisról és az antikoaguláns terápiáról 1988 áprilisában úgy foglalt állást, hogy a frakcionálatlan heparin (UFH) terápia az aktivált partialis thromboplastin idő (aPTI) kontrollja alapján történjen (ld. melléklet és 68), vagy alacsony molekulasúlyú heparin (LMWH) esetében amidiplase assay alapján a plazma heparin szint 0,3-0,6 anti Xa IU között legyen. Az LMWH helyettesítheti a UFH-t, de nem ajánlott akut masszív PE-ban (69, 70). A magyar konszenzus ajánlás is a UFH kezelést részesíti előnyben a TL előtt és az aktív litikus

periódusban jó ellenőrizhetősége (aPTI) és a potenciális várható hemodinamikai instabilitás, vérzésveszély miatt (50). Nem masszív PE-ban LMWH tartós adása, lehetőleg napi egyszeri terápiás dózisban javasolt (71). A heparin kezelést a PE kizárásáig meg kell kezdeni, majd tartósan alkalmazni az akut PE-ban. A szerzők felhívják a figyelmet a heparin kezelés ritka, de életveszélyes szövődményére a heparin indukálta trombocitopeniára, az időben történő felismerés miatt a trombocita szám rendszeres ellenőrzése szükséges (72).

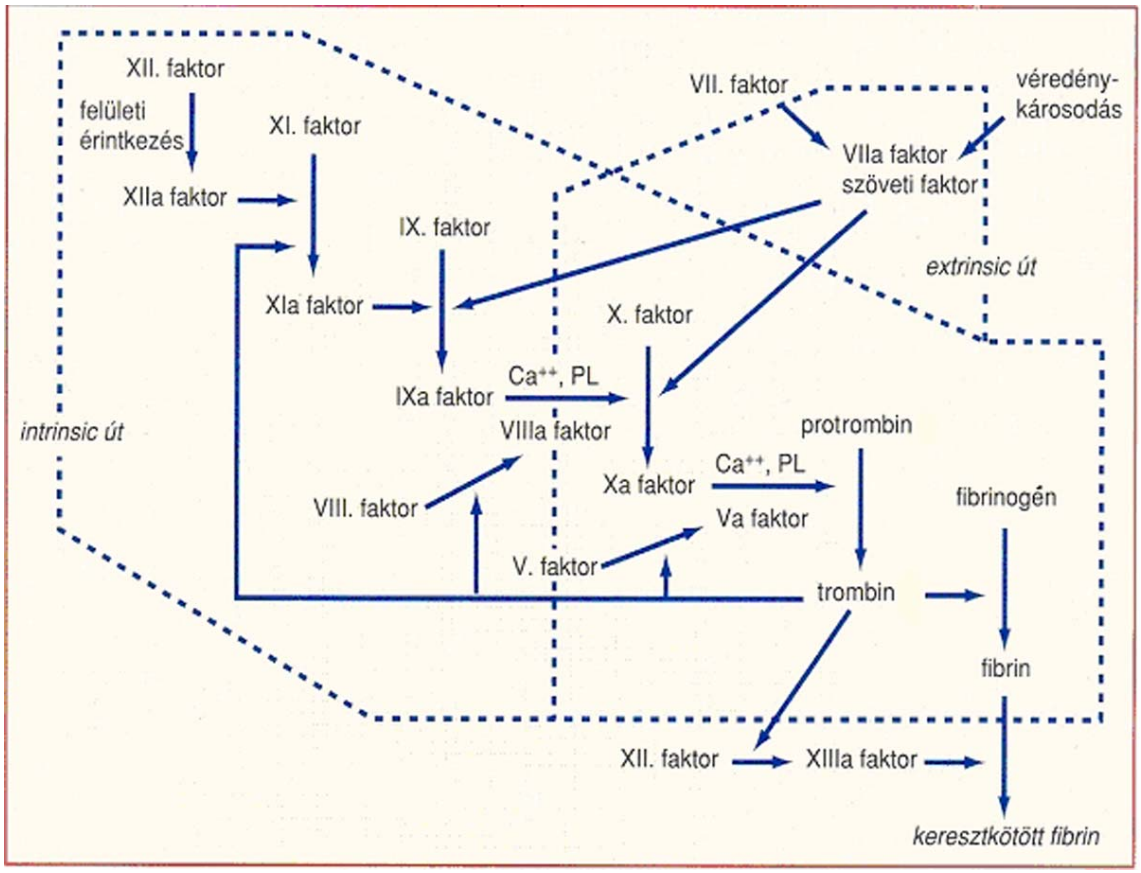
1.5.6 Tartós orális antikoaguláns kezelés

3-5 napos heparin kezelést követően kell bevezetni. Ha ismert fenntartó ok (pl. végtagtörés, műtét utáni állapot stb.) magyarázta a VTS-t, amely megszűnt, az antikoaguláns kezelés 3 hónapig elegendő. Idiopathiás esetben 6 hónapig kell folytatni, majd a genetikus vagy szerzett hemosztazeológiai okokat kivizsgálni. Ezen eredmények alapján az élethosszig tartó antikoagulációt a továbbiakban mérlegelni szükséges (73).

1.6 A vérkeringés és véralvadási rendszer élettana, kórélettana

Az erek három fő rétegből épülnek fel. Az érlumenhez közelebb van az intima, majd kifele haladva következik a media, adventicia. Véralvadás és trombocita funkciók szempontjából kiemelkedő jelentőséggel az intima bír. Az intima legbelső rétege endothelsejt réteg, melynek alapvető fiziológiás funkciója, hogy megakadályozza a vér alakos elemeinek kitapadását az érfalhoz. Az intakt endothel réteghez nem tapadnak ki a trombociták, a véralvadás beindulását pedig a felszínen elhelyezkedő heparin-szerű vegyületek gátolják. A véralvadás gátlásában még számos tényező játszik szerepet, többek között a felszíni receptor, a trombomodulin, mely a protein-C aktiválásáért felelős, valamint az aktivált protein-C, mely a trombin képződés egyik legfontosabb gátló tényezője. Az endothelsejtek antikoaguláns vegyületeket termelnek– tPA, urokináz, PAI-1, nitrogén monoxid – melyek egyenként is meghatározó szerepet töltenek be az antitrombotikus folyamatban. Az endothelsejteknek másik fontos funkciója, hogy sérülésük esetén leválva az erek belső felszínéről a szabaddá váló kollagén és szöveti faktor aktiválja a trombocitákat, ami a véralvadás bonyolult folyamatának beindulását eredményezi, melynek következménye a trombociták kitapadása (adhézió). A kitapadt vérlemezkékben ilyenkor számos biokémiai folyamat indul meg, ami a vérlemezkék egymáshoz való kapcsolódását, azaz trombocita aggregációt eredményez.

Az endothel sejtek lelökődése következtében a trombociták közvetlen kapcsolatba kerülnek a bazális membrán kollagén rostjaival. Az adhézió bekövetkeztét glikoprotein (GP) receptorok biztosítják. Ez a folyamat általában direkt kapcsolódással jön létre, viszont a nagy áramlási sebességű arteriolákban szükség van egy közvetítő fehérjére – von Willebrand faktor (vWF) -, mely kapcsolatot hoz létre a kollagén és a trombociták felszínén elhelyezkedő GPIb-IX-V receptor között. A vWF egy nagy, adhéziós tulajdonsággal rendelkező GP, amely a megakariocitákban és az endothelsejtekben termelődik. Adhéziós funkcióján kívül a VIII. faktor hordozó fehérjéje is. A trombocita aggregáció eleinte egy reverzibilis folyamat, ha azonban a kiváltó stimulus meghaladja a küszöb értéket, akkor a folyamat irreverzibilissé válik. Ekkor bekövetkező „release - reakció" lényege, hogy a vérlemezkék belsejében lévő granulumokból bizonyos vegyületek a környezetükbe, vagyis a vérplazmába jutnak, melyek további vérlemezkéket aktiválnak, illetve beindítják a trombin generáló folyamatokat.



10. ábra: A véralvadás folyamata

A véralvadási mechanizmus első lépése a „szöveti faktor" (TF)–hoz kötött. Ez egy transzmembrán GP, melynek extracelluláris része felelős a VII. faktor megkötéséért. A kötődés egy jelátviteli út megindulását eredményezi. A TF.FVIIa komplex a IX-es és X-es

faktort aktiválja. Az aktivált X-es faktor (Xa), a IX-es faktor hasítása révén gyorsítja a IX–IXa átalakulást, ugyanakkor aktivációs láncot fékező hatása is van. A „tissue factor pathway inhibitor”–ral (TFPI) komplexet képez (TFPI.FXa), amely kapcsolódik a VIIa faktorhoz és inaktiválja azt, ezáltal megszakad az aktivációs lánc. Az „extrinsic” véralvadási út során csak nagyon kis mennyiségű Xa faktor keletkezik, ami kis mennyiségű trombin képződéshez vezet. A véralvadás ezen szakában keletkező trombin fő feladata, hogy különböző mechanizmusok révén fokozza a Xa faktor képződést. A nyomnyi mennyiségben jelenlévő trombin beindítja a véralvadás „intrinsic” útját, amely közel 50-szer hatásosabb, mint az extrinsic út. Az X–Xa átlakulás gyorsítható, ha XIa faktort képez a rendszer. Ez a folyamat is viszonylag lassú, ezért két plazma-fehérje meggyorsítja az aktivációt. Az egyik a prekallikrein (PK), a másik a nagy molekulasúlyú kininogén (HMWK). A véralvadás érdemi beindulása lényegében két komplex képződésén alapul, amely párhuzamosan folyik a már előbb leírt folyamatokkal. Az egyik ilyen komplex a tenáz, a másik a protrombináz. A tenázt FIXa, FVIIIa, foszfolipid és Ca ionok alkotják. A protrombináz komplex FXa, FVa, foszfolipid-ből és Ca ionokból épül fel. Mindkét komplex nagy mennyiségű trombin képződést tesz lehetővé a fibrinogén fibrinné hasításához. Az erősen negatív töltésű fibrinogén polipeptid láncok hasításával megszűnik az elektrosztatikus taszító erő, mely a fibrin molekulákat egymástól távol tartja. Az egymáshoz tapadó fibrin monomereket „h-kötések” stabilizálják így létrejönnek a fibrin dimerek, melyekhez a következő monomer molekulák „end to end” módon tudnak kapcsolódni hosszú, kétláncú protofibrillumokat, majd fibrin kötegeket eredményezve. A gyenge hidrogén híddal kapcsolódó kötegeket a fibrin stabilizáló faktor (FXIII–fibrinoligáz) stabilizálja, kialakul a stabil fibrinháló (74, 75).

A fibrinolitikus rendszer működésének lényege, hogy egy inaktív molekula, a plazminogén aktív plazminná alakul, amely hasítani képes a stabil fibrinhálót. A plazminogén rendszer egy fiziológiás antitrombotikus rendszer. A plazminogén aktiválásának két lehetséges útja van. Egyik, a szöveti típusú plazminogén aktivátor (tPA), mely főleg a fibrin bontását fogja eredményezni. A másik az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA), amely inkább az intercelluláris állomány bontásában, így a sebgyógyulásban játssza a fő szerepet. A tPA egy 68.000 molsúlyú szerin proteáz, melynek gyenge az affinitása a plazminogénhez fibrin hiányában. Ha azonban a plazminogén fibrinhez kapcsolódik, a tPA könnyen hozzáfér és bekövetkezik az aktiváció. A tPA túlnyomó részben az endothelsejtekben termelődik és ott tárolódik. Az uPA egy 54.000 molsúlyú glikoprotein, melynek nincs affinitása a fibrinhez. A tPA és az uPA a fiziológiás, endogén aktivátorai a fibrinolítikus útnak. Ezen ismeretek tudatában elsősorban a tPA-nak,

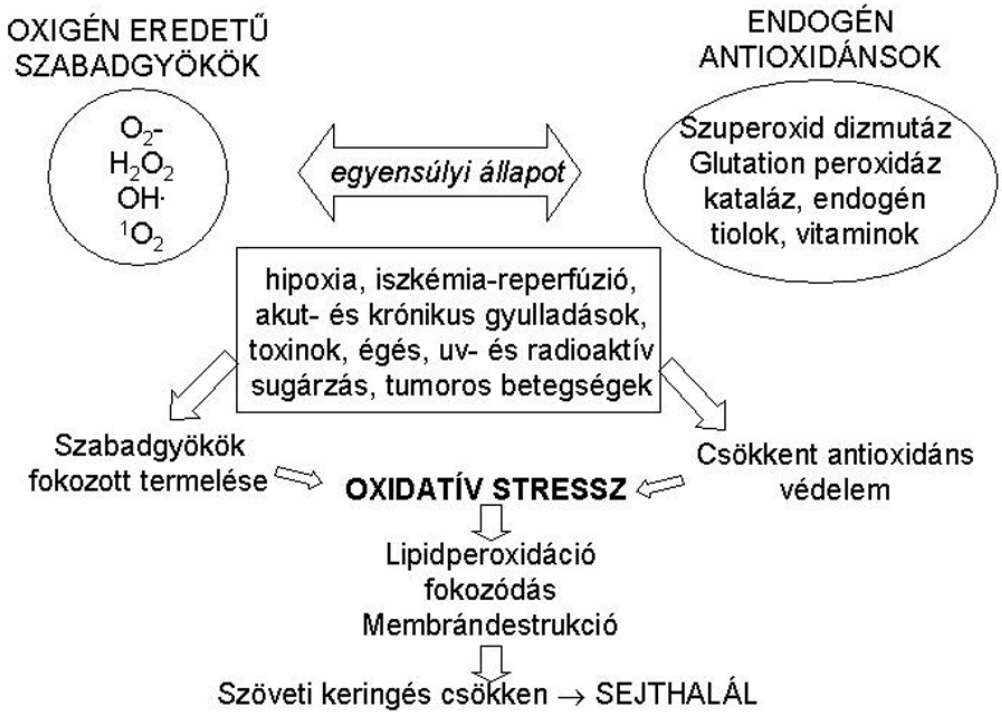
illetve rekombináns típusának (r-tPA) jelentős szerepe van a trombotikus állapotok kezelésében (76).

1.7 Hipoperfúzió-iszkémia-reperfúzió

Pulmonális embóliában szenvedő betegek szervezetében fellépő szöveti iszkémia, a hipoxia és hipoperfúzió okozta nagyfokú stressz a szervezet egyensúlyának jelentős felborulásával jár, melyben a szabadgyökös reakciók kiemelt szerepet játszanak. A szabadgyökök redukált oxigénszármazékok, melyek egy vagy több párosítatlan spinű elektront tartalmaznak külső elektronhéjukon, ezért igen reaktív származékok, a szakirodalom ROS (reaktív oxigén species) névvel illeti őket. A legfontosabb képviselőik: O^{2-} (szuperoxid anion), $OH^{\cdot}$ (hidroxilgyök) és még ide tartozik a H_2O_2 is. A ROS-t az endogén antioxidáns enzimek és molekulák folyamatosan inaktiválják, eliminálják. A fokozott gyöktermelés vagy az antioxidáns mechanizmusok elégtelen működése következtében súlyos károsodásokat okozó állapot, „oxidatív stressz” alakulhat ki.

Iszkémia, hipoperfúzió következtében a szöveti energiatartalékok csökkenése során az ATP lebomlás hipoxantin szinten megreked. A reoxigenizáció során az endotél sejtek a szabadgyökök fő forrásává válnak, amikor is a xantin-dehidrogenáz enzim xantinoxidázzá történő átalakulása után a rendszerben a hipoxantin lebontásához molekuláris oxigént használ fel és melléktermékként szuperoxid gyök keletkezik, melyet a szuperoxid-dizmutáz enzim hidrogénperoxiddá alakít.

Az iszkémia további következménye az extra-, és intracelluláris ionkoncentrációk megváltozása, melynek során az emelkedett intracelluláris Ca^{2+} szint hatására fokozódik a foszfolipáz C (PLC) aktivitás, melynek eredményeképpen a membránfoszfolipidekből szabad zsírsavak szabadulnak fel. Az arachidonsav metabolizmusa során leukotriének (LTB4), tromboxán (TxA_2) keletkezik, aktiválódik a komplement rendszer (C5a), valamint az aktiválódott endothelsejtekből trombocita aktiváló faktor (PAF) válik szabaddá (77, 78, 79, 80).



11. ábra: Az oxidatív stressz folyamata

A neutrofil granulociták aktiválódása a szabadgyökök és a lipidmediátorok felszabadulása miatt következik be és a sejtek külső membránján jelen lévő NADPH-oxidáz enzim további szuperoxid gyököt termel. A szuperoxid gyök aktiválja a foszfolipáz A_2 enzimet is, melynek következtében fokozódik a granulociták számára direkt kemotaktikus lipidmediátorok termelődése. Ennek hatására még több leukocita kerül aktivált állapotba, előidézve ezzel az „oxidatív burst" jelenségét. A szabadgyökök fokozott felszaporodása a reoxigenizáció során tehát mind a molekuláris oxigén ismételt megjelenésével, mind a neutrofil és endothelsejtek aktiválódásával függ össze (81, 82, 83, 84, 85, 86). Az iszkémiát követően terápiaként alkalmazott reperfúzió hatására a szervezet általános gyulladásos reakcióval (SIRS) válaszol.

A neutrofil granulociták aktiválódását felületi adhéziós molekulák expresszálódása kíséri, melyek az endotél sejtek felszínén partner molekuláikhoz kapcsolódva létrehozzák a neutrofil granulocita kitapadását és a szöveti migrációt. Nyugalmi állapotban a neutrofilek az érpályán belül keringenek és nem kerülnek kapcsolatba az endotheliummal. Ezzel szemben a limfociták és monociták kis mértékben, de folyamatosan kilépnek a véráramból. Gyulladásos mediátorok hatására ezek a migrációs folyamatok jelentősen fokozódnak és a leukociták az endothelium mentén haladva többlépcsős folyamatban, leukocita-endotél

receptorok egymásra hatásaként kitapadnak. Ennek kezdeti lépése az áramlás lassulása során a szelektinek által meghatározott reverzibilis kötődés az endotheliumhoz, melynek hatására a sejtek végiggördülnek az endothel felszínén (margináció). Magát a jelenséget elsősorban az endothelium akiválódása idézi elő, mely létrejöhet szöveti eredetű mediátorok hatására, de maga az endothelsejt is termel endogén mediátorokat. Az endotheliumhoz szelektinekkel kikötődő leukociták integrin receptorai aktiválódnak, konformáció változás jön létre, melynek következtében jelentősen fokozódik a nyugalmi állapotban csak kis mértékben adhezív integrinek kitapadási képessége az endotheliális ligandumjaikhoz. Az így létrejövő erős kitapadásában a limfocita funkcionális antigén-1 (LFA-1; CD11a/CD18), a makrofág antigén-1 (MAC-1; CD11b/CD18) és a leukocita „nagyon késői" antigén-4 (VLA-4; CD49d/CD29) játszik meghatározó szerepet. A stabilan kötődő leukociták az endothelsejtek közötti réseken keresztül az extracelluláris szövetbe vándorolhatnak. Az erek falához kitapadt és aggregálódott leukociták a szöveti mikrocirkulációt mechanikusan tovább károsítják. A lokális mediátoroktól függően az aktiválódott leukociták apoptótikus, vagy túlélési szignálmechanizmusokat indukálhatnak, gyulladásos géneket expresszálhatnak, sejtosztódást vagy további migrációt indíthatnak el (87). Újabb adatok szerint a granulocita adhézióban elsősorban az LFA-1 komplex, míg a szöveti migrációban a Mac-1 integrin szerepe a meghatározó (88). Az aktiválódott granulocitáknak az egymáshoz való tapadási hajlama is fokozódik és trombocita aggregációt fokozó mediátorokat választanak ki (89).

Fontos szerepet játszik a különböző gyulladásos folyamatokban a leukociták CD97 sejtfelszíni receptora, mely más néven a epidermális növekedési faktor 7 transzmembrán fehérje. A CD97 jelentős mértékben expresszálódik myeloid sejteken, kisebb aktivitással prezentálódik nyugvó limfocitákon. Sejtaktiváció hatására azonban CD97 expressziója kifejezetten fokozódik a limfocitákon és ugyancsak fokozott mértékben jelentkezik mieloid sejteken is (90). Így a CD97, mint marker vizsgálatával a fehérvérsejt aktiváció mértékét tudjuk megállapítani. Másrészt a CD97 receptor jelentős szerepet tölt be az immunfolyamatok irányításában. CD97 alapvető szerepe bizonyított a sejtadhézió, migráció szabályozásában (91). A CD97 receptor részt vesz a fehérvérsejtek gyulladásos folyamatokkal kapcsolatos intracelluláris jelátvitelében is (92). A CD97 további szerepe, hogy a komplement mediálta folyamatokban alapvető decay accelerating faktor (CD55) komplementere. Bár CD97 fehérvérsejteken való megjelenésének változásáról számos irodalmi adat áll rendelkezésre, expressziójának változása kevéssé tisztázott akut gyulladásokban (93, 94).

A természetes immunválaszhoz szorosan kapcsolódó védelmi mechanizmus a véralvadási rendszer. Egészséges körülmények között a trombociták nem tapadnak ki a nyugalmi állapotban lévő endotél sejtekhez, melyek hatékony és összetett antitrombotikus tulajdonságokkal rendelkeznek (95). A trombocita funkció alapvetően négy fázisra osztható: aktiváció, adhézió, aggregáció, szekréció. A trombocita aktiváció fő mediátorai a trombin, kollagén, ADP, adrenalin, arachidonsav metabolitok, PAF és a vazopresszin. Az adhézió létrejöttében a membrán glikoproteinek, leginkább a GPIIb/IIIa játszik meghatározó szerepet (96). A trombociták több mint 35 aktív mediátort kibocsátva jelentősen befolyásolni képesek nemcsak saját, de a környező sejtek funkcióját is. Endothel károsodást követően a trombociták kitapadnak az érfalhoz és mediátorokat kiválasztva elősegítik a leukociták trombocitákhoz és endotéliumhoz való adhézióját, vagyis a trombusképződést (97, 98). Vazodilatátor és konstriktor anyagok széles skálájának kiválasztásával az értónusra és a mikrokeringésre is jelentős hatással vannak (99). Az aktiválódott trombociták fokozzák az endotél sejtek proinflammatorikus citokin kiválasztását, mely növeli a leukocita kitapadást (100). A trombociták tehát aktív résztvevői az adhéziós folyamatoknak és így kapcsolatot teremtenek a trombotikus és gyulladásos folyamatok között (87).

A granulociták és trombociták aggregálódása következtében a kapillárisok eltömődnek. Mikrocirkulációs zavar, az úgynevezett „no reflow”, illetve disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) jelensége lép fel. Az oxidatív stressz kiváltotta biokémiai folyamatok hatással vannak a granulociták és trombociták funkciójára, így mindamellett, hogy szöveti microcirkulációs zavart okoznak, alapvetően befolyásolják a vér áramlási tulajdonságait is. A szöveti microcirkulációs zavart fokozza az oxidatív burst során aktiválódott állapotba került granulociták mediátorok által indukált kitapadása az endotéliumhoz, valamint azt követően a szövetbe történő migrációjuk és a létrejövő szöveti gyulladásos reakció is. A leukocita migráció közvetlen szabályozásában egy-egy citokin szintje mellett pro- és antiinflammatorikus citokinek aránya, valamint a citokin receptorok kifejeződésének mértéke is meghatározó. A citokinek egyensúlyának mind pro- és antiinflammatorikus irányba történő kifejezett eltérése a betegek gyógyulását lassíthatja, SIRS kialakulásához vezethet. Egyes citokinek abszolút koncentrációjának mérésével szemben a pro- illetve antiinflammatorikus citokinek arányának meghatározása lényeges egy adott kórfolyamat lezajlásának megítélése szempontjából (101).

1.8 Vizsgálatunk alapjául szolgáló közlések

2001-ben engedélyezett vizsgálatunk megkezdéséig PE-ás betegeink TL kezelése során a transzfúzióra szoruló vérzéses szövődmények előfordulása az irodalmi adatokkal (102, 103) összehasonlítva kevesebbnek bizonyult (11,2%), ezzel a tapasztalatunkkal megegyezik Martin közleménye. Osztályunkon a folyamatosan lokálisan adagolt kis dózisú (30.000 - 40.000 E/óra) SK esetében is több esetben (46,1%) kellett transzfúziót alkalmaznunk. Az irodalmi adatokat végigtekintve erre megfelelő magyarázatot nem találtunk.

Martin vizsgálta a SK plazma koncentrációjának (U/ml) változását (59, 104, 105), és azt állapította meg, hogy az intravénás adás felfüggesztését követően 4 óra múlva mérhetetlenre csökken. Mindemellett vizsgálta UH-SK adását követően a plazminogén szérumszintjének alakulását mely a TL 30. percében 4%-ra csökkent, majd a 12. órától kezdett el ismét emelkedni, a 24. órában 30-40% közötti értéket mutat (59, 106). Ugyanez a kinetika jellemezte a fibrinogén-szint alakulását is.

Számos közlemény fókuszált a trombocita (tct) funkció megváltozására TL alatt. Moser és mtsai acut myocardialis infarctusban (AMI) szenvedő betegeknél reteplázzal és SK-val történő kezelés után az 1.-2. órában a tct aggregáció csökkenését észlelték (107). Gurbel és mtsai ugyancsak AMI-ban vizsgálták reteplase és az alteplase hatását a tct funcciókra (aggregáció és felszíni receptorok flow cytometriával), az általuk közölt trend alapján a kezdeti (4.-6. órában) tct receptor expresszió csökkenését a 12. és a 24. óra között fokozatos és kifejezett növekedés követi (108).

Korbut és mtsai a tct-k és a fibrinolitikus rendszer tanulmányozása során arra a következtetésre jutottak, hogy a tct vitális szerepet játszik a plazma fibrinolitikus aktivitásának mediálásában, mind a tct hatással bír a TL-re, mind a TL szerei képesek befolyásolni a tct funkciót. A SK-zal és tPA-val indukált TL a tct rapid aktivitását váltja ki, ez a jelenség lehet felelős a korai reokklúziókért. Egyben felhívják a figyelmet arra is, hogy óvatosság szükséges sok tanulmány eredményeinek összehasonlításához, mivel az alkalmazott trombolitikus modellek eltérnek egymástól, nagy variabilitás jellemzi a trombus formációt (in vitro, in vivo) a vizsgált tct koncentrációt és a TL szereit (109).

Agnelli és mtsai arra kerestek magyarázatot, hogy az rtPA folyamatos alkalmazásakor miért gyakoribb a vérzéses szövődmény, mint rövid bólusban történő alkalmazásakor. Véleményük szerint a rövid ideig történő rtPA adás csökkenti az interakciót a véralvadási-rendszerrel, rövidíti a szisztémás litikus állapot idejét és a tct funkció

károsodását (110). Rasmanis munkacsoportja 30, AMI-ban szenvedő betegnél vizsgálták a tct funkciót, gázkromatográfiával mérték az in vivo szintetizált thromboxan (Tx) vizelettel ürülő metabolitját (2,3-dinor-thromboxan-B2), az adatokat 2 napig gyűjtötték. Azoknál a betegeknél, akik csak SK-t kaptak, nem csökkent a Tx szintje és a TL alatt folyamatosan emelkedett, tehát tct aktiváció alakult ki. Azoknál a betegeknél, akik acetil-szalicilsav kezelésben részesültek a Tx szint csökkenése volt mérhető. Egyértelműnek tartják a tct-k SK általi aktivációját (111).

Armstrong és mtsai szerint a SK adása után a teljes vérben a tct aggregáció növekedése jön létre, ezért a SK és a természetes anti SK immunkomplex tehető felelőssé, amely a proaggregációs faktorok felszabadulásának növekedését indukálja. A szerzők igyekeztek azonosítani a proaggregációs faktorokat, melyek mind a spontán tct aggregáció, mind a SK indukálta tct aggregációhoz hozzájárulnak. Az inhibitorok/antagonisták hatását in vitro citrátos teljes vérhez történő hozzáadással vizsgálták egészséges önkénteseken. Mind az spontán tct aggregáció, mind a SK indukálta tct aggregáció apirázzal és FPL 66096 (P2T receptor antagonista) történt gátlásakor kimutatták az ADP szerepét mindkét folyamatban. Chlorpromasinnal történő gátlás esetén valószínűbb, hogy az ADP eredete a vörösvértest. A solutroban (TxA2 antagonista) effektusa arra utal, hogy az SK indukálta tct aggregációban érintett a TxA2, de a spontán tct aggregációban nem. Konklúzióként levonták, hogy mind az spontán tct aggregáció, mind az SK indukálta tct aggregáció gátolható alacsony koncentrációjú iliprost (PGI2 analog) adásával, de az SIN-1 (NO donor) még magas koncentrációban is kevésbé effektív (112).

Salvioni és mtsai az AMI korai fázisában vizsgálták tPA-zal és SK-zal történt TL tct funkcióra kifejtett hatását, a tct aktivitás markereként ismert 3-thromboglobulin mérésével. 41 beteg közül 20 aspirint is kapott a TL előtt és után. Az aspirin nélküli TL-t mindkét csoportban tct aktiváció követte, ennek maximum értékét a 3. órában találták. A SK csoportban elhúzódóan magasabb értéket mértek. Az aspirint kapó betegeknél alacsonyabb 3-thromboglobulin értéket detektáltak, emelkedés csak 48 óra után jelentkezett (113).

A fent részletezett tudományos vizsgálatok AMI-ban szenvedő betegek adatait elemzik, nem találtunk PE-s betegekre vonatkozó megfelelő tanulmányokat. Megoszlanak a tct funkció trombolitikus szerrel történő befolyásolásáról szóló közlemények, egyesek a tct funkció gátlását, mások aktivációját írják le. Ezért tartottuk szükségesnek a tct aggregáció és a koagulációs paraméterek vizsgálatát különböző trombolitikus terápia során randomizált prospektív módon.

Az elmúlt néhány évtized kutatási eredményei nyilvánvalóvá tették, hogy a hipoxia-reoxigenizáció, illetve az iszkémia-reperfúzió oxidatív stresszt indukál, melynek során megbomlik a szervezetben folyamatosan képződő oxigén eredetű szabad gyökök és az azokat hatástalanító endogén antioxidánsok egyensúlya. Ezt a folyamatot leukocita aktiváció és szöveti gyulladás kíséri. Az oxidatív stressz patológiájával kapcsolatban számos átfogó közlemény jelent meg (114, 115), különösen a myocardium reperfúzió kapcsán (116) (mind szisztémás trombolízis, mind sebészi reperfúzió), de a PE-t kísérő oxidatív stresszt csak állatkísérletekben vizsgálták (117, 118, 119) és ismereteink szerint a masszív/szubmasszív PE trombolízissel történő kezelése során erre vonatkozóan humán vizsgálatokat mindeddig nem végeztek.

2. Célkitűzések

1/ Vénás tromboembóliában szenvedő betegeknél kimutatható-e spontán tct aggregáció?
2/ Hogyan változik a tct aggregáció masszív/szubmasszív PE TL-e alatt és azt követően?
3/ Van-e összefüggés a tct aggregáció változása és a vérzéses szövődmények között?
4/ Magyarázza-e a tct aggregáció változása a korai reembóliát?
5/ Létezik-e olyan gyors laboratóriumi marker, ami jól és invazív vizsgálat nélkül értékeli a TL terápia effektusát?
6/ Masszív/szubmasszív PE-ban fokozott-e az oxidatív stressz a trombolízis előtt az egészséges populációhoz képest?
7/ Masszív/szubmasszív PE trombolitikus kezelése során miként változnak az oxidatív stressz és a leukocita aktiváció markerei?
8/ Választ kerestünk arra is, hogy vajon mutatkozik-e különbség az eltérő trombolítikus szerek oxidatív stresszre, leukocita aktivációra és tct funkciókra gyakorolt hatásában.
9/ Az oxidatív stressz markereinek változása használható-e a sikeres TL kezelésének megítélésére?

3. Módszerek

3.1 Beteganyag

A Regionális Kutatás Etikai Bizottság engedélyét (820/2001) követően kezdtük meg vizsgálatunkat.

Életkorra és nemre való tekintet nélkül 15 igazolt masszív/szubmasszív tüdőemboliás beteget vontunk be, akiket tízes blokk borítékos randomizáció módszerével két eltérő terápiás csoportba osztottunk. Az egyik csoportban 8 beteg UH-SK kezelésben, a másik terápiás csoportban pedig 7 beteg tPA kezelésben részesült (120, 121). Betegségükről, annak kezelési lehetőségeiről illetve azok kockázatairól írásos és szóbeli felvilágosítást kaptak (I. melléklet). Valamennyi beteggel (vagy állapotuktól függően hozzátartozójukkal) beleegyező nyilatkozatot irattunk alá (II. melléklet).

Adatgyűjtésünk 2001. 05. 01. és 2006. 05. 01. között zajlott a PTE OEKK AITI-n.

A szokásos kórlapban rögzített betegfelvétel mellett kitöltöttünk egy kérdőívet, melyben dokumentáltuk a tromboembóliás megbetegedésekre vonatkozó hajlamosító tényezőket, etiológiát, érintett régiót, a diagnosztikus eljárásokat és azok eredményeit, rögzítettük a SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) pontrendszert, klinikai tünetek kezdetének időpontját, a vizsgálatainkat potenciálisan befolyásoló tényezőket (pl. diuretikum, szteroid szedése stb.). Ezt a kérdőívet (III. melléklet) betegeinkkel közösen töltöttük ki. Kezelésünk alatt a laboratóriumi mintavételezés időpontjának betartását, a kórlefolyás nyomon követését valamint a későbbi dokumentációt és adatfeldolgozást segítő adatlapot (IV. melléklet) töltöttünk ki.

3.1.1 Bevételi kritériumok

A *bevonás kritériuma* az össztüdőperfúzió legalább 50%-át meghaladó perfúziós defektus volt. A diagnózis felállításakor a szubjektív panaszokat, klinikai képet, EKG-leletet, artériás vérgáz értékeket, D-dimert, MRTG-t, perfúziós tüdőszcintigráfiát, spirál CT-t, echokardiográfiát, alsó végtagi duplex ultrahang vizsgálatot vettük figyelembe. Inhalációs tüdőszcintigráfiát a betegek állapota, progrediáló hipoxia miatt egyetlen esetben sem végeztünk. A biztos diagnózis felállítása sok esetben az elérhetőség alapján történt, mivel délután 2 órától izotóp vizsgálat nem volt kivitelezhető, csak spirál CT és/vagy szívultrahang állt rendelkezésre.

3.1.2 Kizárási kritériumok

Kizárási kritériumot képezett a beteg belegyezésének hiánya, előrehaladott daganatos betegség, valamint a TL abszolút kontraindikációja.

Trombolízis kontraindikációjának tekintettük:

- beteg belegyezésének hiánya
- előrehaladott daganatos folyamat
- 24 órán belüli nem komprimálható parenchimás szerv punkció (pl. vese biopsia)
- aktív gastrointestinalis vérzés
- encephalomalatia vagy cerebrális haemorrhagia a közelmúltban (1 hónap)
- hipertenzív krízis (masszív PE mellett nem valószínű)
- nagy műtét az eltelt 1 hétben
- igazolt thrombussal kitöltött aneurysma (pl. post-infarctusos balkamra, hasi aorta) (2, 50, 122, 123)

3.1.3 A vizsgálat megszakítása

A vizsgálat megszakítását indokolta, ha a beteg írásban vagy szóban visszavonta az előzetesen írásban adott beleegyező nyilatkozatát illetőleg az alábbiakban meghatározott végpontok valamelyike bekövetkezett.

3.1.4 Vizsgálat végpontjai

- SK következtében kialakult anafilaxiás reakció, mely másik típusú trombolitikus szer bevezetését tette szükségessé.
- Exitus

3.1.5 Kontroll csoport

Az oxidatív stressz paraméterek kontroll vizsgálatához kilenc egészséges önkéntes személytől vettünk vérmintákat.

Heparinnal kezelt kontroll csoportot nem alkottunk, mivel ez a jelenlegi terápiás ajánlásoknak szubmasszív és masszív tüdőembóliában nem felel meg, ezért nem tartottuk etikusnak.

3.2 Kezelés

3.2.1 Szupportív kezelés, diagnosztikus eljárások TL előtt

A PE gyanújának felvetődésekor megkezdtük az antikoagulációt 5000 IE Na-heparinnal intravénás bólusban, ha ezt megelőzően a küldő intézetben LMWH-t nem adtak. Stabil vénabiztosítás mellett a betegek azonnal arcmaszkon keresztül megközelítőleg 50 vagy 100% -os oxigén terápiában részesültek. Fájdalomcsillapításként intravénás bólusban morfint (2 mg, szükség esetén ismételhető) adtunk.

Fontos megemlíteni, hogy az optimális hemoreológiai paraméterek és jó hidráltság elérése céljából bő intravénás folyadékbevitelt tartottunk szükségesnek az akut szakban (Sterofundin B 1,5-2 ml/ttkg/óra dózisban). A betegek szupportív kezelését igyekeztünk homogén gyógyszereléssel megvalósítani, megnyúlt kilégzés esetén iv. 200 mg theophyllint adtunk. Inotróp támogatásként noradrenalint magában vagy dobutaminnal kombinálva alkalmaztunk.

Alsó végtagi Doppler UH vizsgálattal ha felmerült a reembolizáció, újbóli rög elszabadulás lehetősége, mérlegeltük az átmeneti cava filter behelyezését a TL előtt.

A diagnosztikus eljárásokat követően, amikor a masszív/szubmasszív tüdőembólia megléte igazolódott valamennyi betegbe tartós, komprimálható helyen lévő artéria radialis kanült vezettünk be. Ennek célja részben az invazív vérnyomás monitorozás, részben a gyakori vérminta vételezés okozta vérömleny és vérzés megelőzése volt. A két csoport kezelése ettől kezdve szétvált.

3.2.2 UH-SK kezelés

Az UH-SK csoportban 1,5 millió IU/óra SK-t kezdtünk adni perfúzorban, melyet 6 órán keresztül folytattunk. 4 óránként aPTI ellenőrzését végeztük, ha az aPTI értéke 50-60 sec közötti volt elindítottuk a UFH-t perfúzorban. „Heparin adjustment nomogram” alapján korrigáltuk 60-70 másodperces aPTI célértékre (V. melléklet). A heparin kezelést a másnapi kontroll vizsgálatokig folytattuk, amikor perfúziós tüdőszcintigráfia vagy spirál CT vizsgálat történt. Ezzel ellenőriztük a terápia hatékonyságát és az épp aktuális perfúziós státuszt. Abban az esetben, ha a TL effektivitását elégtelennek ítéltük (klinikai állapot, perfúziós defektus kevesebb, mint 30%-kal csökkent), újra UH-SK ciklust indítottunk, maximum három trombolitikus ciklust alkalmaztunk.

Az UH-SK csoportban ha allergiás jellegű hirtelen tenzióesést észleltünk, bólus intravénás steroidot adtunk (methylprednisolone 125 mg).

3.2.3 Altepáz kezelés

Az altepláz (tPA) terápiás csoportban annyiban volt más a TL menete, hogy a kezdeti Na-heparin adását követően alteplázt indítottunk perfúzorban 100 mg/2 óra sebességgel. A thrombolyticum adása mellett, folyamatos UFH adása történt perfúzorban. A fent részletezett kontroll vizsgálatok alapján ha a rögoldás kellő sikerrel nem járt, 24 óra elteltével újbóli TL ciklust végeztünk a fenti dózisban.

3.2.4. TL utáni antikoaguláns kezelés

Ha a TL effektusa megfelelő volt, mindkét terápiás csoportban 24-48 óra után Na-heparinról LMWH készítményre állítottuk át a betegeket. Leggyakrabban dalteparint alkalmaztunk 100 IU/ttkg x 2 dózisban. TL után 3-4 nappal megkezdtük a tartós antikoagulációt (acenocoumarol), ám ez gyakran már a belgyógyászaton történt meg, miután a betegeket stabil állapotban kihelyeztük.

3.2.5 Utánkövetés, záró vizsgálat

Utánkövetéses, záró vizsgálatunk az öt akut nap után a 30. napon ambulanter történt. Ekkor fizikális vizsgálatot, EKG-t és a vizsgált vérminták ismételt levételét és analízisét végeztük el. Ezen fázisban a betegek Syncumar kezelésben részesültek, ezért a kontroll vérmintát vénás úton nyertük, mely az eddigi irodalmi adatok alapján sem a trombocita aggregációs, sem az oxidatív stressz paramétereit nem befolyásolja.

Fél évvel az akut VTS-t követően a 70 évnél fiatalabb betegeket hematológiai ambulanciára irányítottuk trombofilia kivizsgálásra.

3.3 Mérési módszerek

3.3.1 Mintavételezés gyakorisága

Trombocita aggregációs vizsgálatokat az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet Laboratóriumában végeztük, melyre artériás vérmintát a TL megkezdése előtt (ezt tekintettük alapértéknek és később a változásokat is ehhez viszonyítottuk), az azt követő első napon négyóránként, a második napon 12 óránként, a harmadik, negyedik, ötödik és harmincadik napon, napi egy alkalommal vettünk. Ugyanezen vizsgálati időpontokban ellenőriztük az aPTI és fibrinogén szinteket. Az első napon nyolcóránként artériás vérgáz,

vérkép és D-dimer értékeket vizsgáltunk, melyet a továbbiakban a fenti mintavételezési időpontokban ismételtünk meg.

Az oxidatív stresszre és leukocita aktivációra vonatkozó mintavételek szintén a TL megkezdése előtt, azt követően a nyolcadik órában majd az első, a harmadik, az ötödik és a harmincadik napon történtek. A laboratóriumi vizsgálatok részben a PTE Laboratóriumi Medicina Intézetében, részben pedig a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet segítségével zajlottak, ez utóbbi helyre a mintákat 2 órán belül 0°C víz-jég keverékben szállítottuk.

3.3.2 Trombocita aggregáció mérés technikája

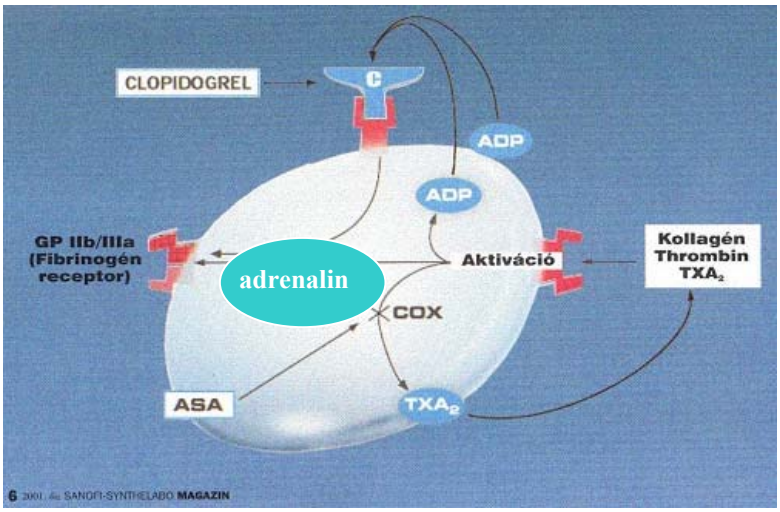
Méréseinket Carat Tx 4 típusú trombocita aggregométerrel végeztük. A készülék a Born féle optikai módszerrel mér (124), melynek lényege, hogy 4 különböző, egymástól független cellába behelyezett vérplazmán áthaladó infravörös fény méri a plazma fényáteresztő képességének változását különböző induktorok hatására.

12. ábra: Carat TX4 típusú aggregométer

A méréshez szükséges vérplazmát centrifugálással állítottuk elő az alábbi módon:

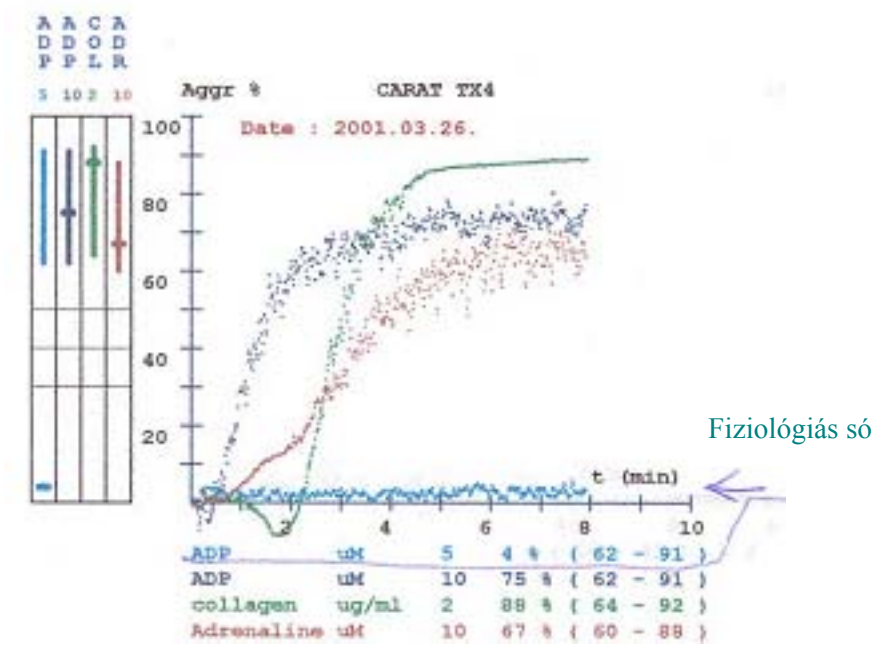
Egy méréshez két kémcső Na-citráttal alvadásgátolt Vacutainer vér szükséges, melyet legkésőbb 2 órán belül fel kell dolgozni. Öt percig 600/min fordulatszámmal centrifugáltunk, majd a két kémcsőből legkevesebb 4 x 450 µl felülúszót, tct dús plazmát pipettáztunk le natív kémcsövekbe (PRP = Platelet Rich Plasma), ügyelve, hogy vörösvérsejt ne kerüljön a mintába. A minta levétele után az üledéket 5000/min-es fordulaton 10 percig centrifugáltuk, hogy a tct szegény (PPP = Platelet Poor Plasma) plazmát nyerjünk. Az egyenként 450 µl PRP-t 4 db küvettába mértük ki, a gép celláiba helyeztük és 37 ºC-on 8 percig inkubáltuk. A PPP-ből 500 µl-t mértünk egy ötödik

küvettába, mellyel az aggregométer minden celláját egyenként kalibráltuk, a mérések előtt a készülék tárolja a PPP optikai sűrűségét. Ezután az előzőekben kimért PRP-t helyeztük a munkacellákba. A vizsgálat során a tct-t tartalmazó PRP optikai sűrűségének változása alapján követhető a tct-k összetapadása aggregátumokká az induktor hatására. Minél több aggregátum képződik, annál jobban megnő a kevert tct szuszpenzió fényáteresztő képessége.



13. ábra: Trombocita aggregáció indukálható útvonalai és gátlásuk

Az aggregáció mértékét százalékban fejezzük ki, és 100%-nak tekintjük a PPP fényáteresztő képességét. Bármilyen nagy a tct-k aggregációs képessége a kapott maximális aggregáció mindig 100% alatt marad, mivel a keringő aggregátumok miatt az aggregált minta fényáteresztő képessége mindig kisebb lesz, mint a PRP-é. A PPP-PRP optikai sűrűség különbséghez történő viszonyítással előállított aggregációs görbéket a TX4 készülék a memóriában tárolja, valamint egyidejűleg négy csatornán kijelzi. Az előkészített tct dús plazmához a következő „Theracont TA-3 induktorkit" alábbi induktorait adhatjuk hozzá: ADP 5 és 10 µM, kollagén 2 µg/ml, adrenalin 10 µM (50-50 µl), a spontán aggregáció meghatározásához 0,9 % fiziológiás sóoldatot használtunk a 5 µM koncentrációjú ADP helyett. A mérés időtartama 8 perc. A készüléket és a mérési technikát egyszerűsége, jó reprodukálhatósága miatt egyre szélesebb körben alkalmazzák elsősorban kardiológiai indikációval (pl. tct aggregáció gátló gyógyszerek effektivitásának mérésére).



14. ábra: Normál trombocita aggregációs görbe

A 15. ábrán egy normál tct aggregációs görbe látható. Az x tengely mentén a spontán tct aggregáció hiánya (világoskék görbe). A további 3 különböző színnel jelölt görbe a 3 különböző induktor (ADP, kollagén, adrenalin) hatására bekövetkező tct aggregációt illusztrálja. Normálnak tekintjük a tct aggregációt, ha valamennyi induktor hatására az 50%-ot meghaladja.

3.3.3 Az oxidatív stressz és leukocita aktiváció mérésének laboratóriumi technikája

3.3.3.1 Malondialdehid meghatározása teljes vérben:

A plazma MDA a többszörösen telítetlen lipidek peroxidációs végterméke. Szintje jól jellemzi az oxidatív stressz jelenlétét és mértékét. A spektrofotometriás mérés tiobarbitursav (TBA) reagenssel történt az alábbi módon: 1 ml vérhez 4 ml desztillált vizet mérünk. 0,5 ml higított vérmintához 4,5 ml 10%-os perklórsavban túltelített thio-barbitursav és 20%-os triklórecetsav oldat 1:3 arányú keverék adjuk. 100˚C fokon 20 percig inkubáljuk, majd jeges vízben lehűtjük, és hűtött centrifugában 15 percig 4000-es fordulattal centrifugáljuk. A felülúszót 532 nm-en TBA + TCA reagenssel szemben fotometráljuk. Az értékelés tetrametoxipropánból higított standard koncentrációjú oldatok mérése alapján felvett kalibrációs egyenes segítségével történik. Az MDA értékét nmol/ml-ben fejezzük ki (125).

3.3.3.2 Redukált glutation mérése teljes vérben:

A redukált GSH alapvető endogén antioxidáns. A GSH-t a máj termeli, és a plazma protein szulfhidril csoporttal (PSH) együtt a szervezet antioxidáns kapacitását jelzi. Szintjük csökkenése az antioxidáns kapacitás kimerülésére utal. Mérésüket fotometriásan 5, 5' ditiobisz-2-nitrobenzoesav színreagenssel végezzük. EDTA-val alvadásgátolt vér 0,2 ml-ét 0,8 ml desztillált vízzel higítjuk, majd 4 ml 10%-os triklórecetsavat mérünk hozzá, és hűtött centrifugában 15 percig 4000-es fordulattal centrifugáljuk. 4 ml TRIS-pufferbe (0,4 M pH: 8,7) 2 ml felülúszót mérünk, majd közvetlenül a spektrofotometriás mérés előtt hozzáadunk 100 µl DTNB oldatot (59,4 mg DTNB 15 ml metanolban oldva). A mérés 412 nm-en történik TRIS-pufferrel szemben. Az értékelés GSH standard oldatok mérése alapján felvett kalibrációs egyenes segítségével történik. Az MDA értékét nmol/ml-ben fejezzük ki (126).

3.3.3.3 Plazma protein szulfhidril csoport szintjének meghatározása Ellman reagenssel

A plazma proteinek szulfhidril csoportjai jelentős szerepet játszanak az OS elleni védekezésben. Meghatározásuk EDTA-val alvadásgátolt vérből centrifugálással nyert (4°C, 10 perc, 4000-es fordulat) plazmából történik a GSH meghatározáshoz hasonlóan. 0,8 ml TRIS-pufferbe (0,4 M pH: 8,7) 0,1 ml plazmát és 0,1 ml DTNB oldatot (59,4 mg DTNB 15 ml metanolban oldva) mérünk. A mérés 412 nm-en történik TRIS-pufferrel szemben. Az értékelés GSH standard oldatok mérése alapján felvett kalibrációs egyenes segítségével történik. A PSH értékét nmol/ml-ben fejezzük ki.

3.3.3.4 Szuperoxid dizmutáz enzim meghatározása teljes vérben

A SOD endogén enzimatikus antioxidáns, amely katalizálja a szuperoxid gyök dizmutációját, és így alapvető szerepet játszik a szervezet antioxidáns védelmében. Meghatározásához 2 ml EDTA-val alvadásgátolt vért 2 ml hűtött fiziológiás sóoldattal mosunk, majd hűtött centrifugában 5 percig 2000-es fordulattal centrifugáljuk. A felülúszó leszívása után addig ismételjük a mosást, míg a felülúszó tiszta nem lesz. A 2 ml-re felhigított mosott vvs-ből 50 µl 450 µl desztillált vízzel hemolizáljuk és 500 µl kloroform: etanol 1:2 arányú keverékével összerázva hűtött gyorscentrifugában 4 percig 17000-es fordulatszámon centrifugáljuk. Az etanol-kloroform elegy a hemoglobin eltávolítására szolgál. Az így nyert felülúszóból történik a SOD meghatározása, melynek elve az, hogy a SOD enzim gátolja az adrenalin spontán átalakulását adrenokrommá, mely színes fotometrálható komplex. A

mérés 480 nm-en történik. A gátlás mértékéből (optimálisan 50%) a SOD enzim aktivitására következtethetünk. A minták SOD enzim aktivitását IU/ml-ben fejezzük ki (127).

3.3.3.5 Fehérvérsejtek reaktív oxigéngyök termelése teljes vérben:

Aktivált leukociták, főként a neutrofil granulociták a legfőbb forrásai a reaktív oxigéngyököknek szisztémás gyulladásos reakcióban. A ROS mérésével teljes vérben a keringő fehérvérsejtek szabadgyök termelő kapacitására tudunk következtetni. A meghatározás kemilumineszcenciás módszer segítségével, kinetikus méréssel történik. A gyöktermelés maximális értéke a sejtek aktiváltságára, míg a görbe meredeksége az érzékenyítettségére utaló paraméter. A mérés során 20 µl EDTA-val alvadásgátolt vért 1,4 ml Dulbeccos Modified Eagles Medium (Sigma, USA) tápoldattal 37˚C-on inkubálunk. Ehhez 30 µl 3-aminoftalhidrazidot (Loba Feinchemie, Austria) adunk és a luminométer (Chrono-Log Whole blood Lumi-aggregométerben (Model 560, Chrono-Log, USA)) mérőhelyébe helyezzük és mérjük a minta háttér lumineszcenciáját. Ezt követően 30 µl 0,16 mM forbol-12 mirisztát-13 acetát (PMA) (Sigma, USA) fecskendezünk a küvettába és regisztráljuk a gyöktermelés változását. A ROS termelés csúcsértékét az abszolút fehérvérsejt számra vonatkoztatva kapjuk az arbitrális egységben kifejezett gyöktermelést (AU).

3.3.3.6 Plazma mieloperoxidáz meghatározása:

A mieloperoxidáz a neutrofil granulocitákban található, és azok aktivációja során felszabaduló lizoszomális enzim, így gyulladásban plazma szintje megemelkedik. Meghatározása EDTA-val alvadásgátolt vérből centrifugálással nyert (4°C, 10 perc, 4000-es fordulat) plazmából történik. 10,9 ml Na-citrát (0,1 M-os, pH: 5,5), 100µl 0,1%-os o-dianisidin, 1ml 1 mM-os H_2O_2 és 5µl 0,05 %-os Triton-X100 oldatok keverékét 200 µl plazmával 37˚C-on inkubáljuk 5 percig, majd rámérünk 1 ml 35%-os perklórsavat. Hűtött centrifugában centrifugáljuk 10 percig 2500/min fordulattal, majd a felülúszót 560 nm-en fotometráljuk.

3.3.3.7 Fehérvérsejt CD11a, CD18 adhéziós molekulák és CD97 gyulladásos marker mérése

A CD11a és CD18 adhéziós molekulák a leukociták felszínén jelennek meg és meghatározó szerepet játszanak e sejtek véráramból történő kivándorlásában, és egymáshoz,

illetve a trombocitákhoz való tapadásában. A CD97 általános gyulladásos markerként a granulociták felszínén fejeződik ki, ami a szervezet gyulladásos állapotában fokozottan expresszálódik. A leukocita felszíni adhéziós molekulák szinjének változása a fehérvérsejtek aktivált állapotára és antigén kibocsátásukra utal. E felszíni antigének meghatározása áramlási citometriás módszerrel történik. 200 µl citráttal alvadásgátolt vérhez 10 µl FITC-jelőlt CD11a, CD18, CD97 (BD Biosciences, USA) egér anti-humán monoklonális antitestet mérünk. 15 percig sötétben, szoba hőmérsékleten inkubáljuk, majd a vörösvértesteket hígított Lysing Solution oldattal (BD Biosciences, USA) hemolizáljuk 12 percen át. A festést követően a fehérvérsejteket centrifugáljuk és foszfát pufferoldattal két alkalommal átmossuk, majd végül reszuszpendáljuk CellFIX oldattal. A nem specifikus háttér fluoreszcencia meghatározására egér IgG_1,κ izotóp kontrollt használunk. A sejt immunfluoreszcenciás és fényszórási adatokat BD FacsCalibur (BD Biosciences, USA) flow citométerrel mérjük. Az adatok analízise Cell-quest szoftver segítségével történt. A CD11a, CD18, CD97 fehérvérsejt kötődését így kvantitatív, arbitrális egység (AU) formában kaptuk meg mint átlag fluoreszcencia, mely meghaladta a nem specifikus, háttér fluoreszcenciát.

3.3.3.8 Egyéb laboratóriumi paraméterek:

Az aPTI, TI, fibrinogén, vérkép és kvantitatív D-dimer vizsgálatok a PTE Laboratóriumi Medicina Intézetében történtek. Artériás vérgázanalíziseket osztályunk saját vérgáz készülékén végeztük.

3.4 Statisztikai analízis

Megvizsgáltuk az adataink eloszlását, normál eloszlás esetében egymintás Student-t próbával számoltuk az egyes csoportokon belül a kiindulási értékekhez viszonyított eltéréseket. A két csoport eredményeinek összehasonlítására kétmintás Student-t próbát használtunk. Az átlagértékeket összehasonlítottuk a TL előtti eredményekkel azonos csoportokon belül és a megfelelő értékeket a két eltérő terápiás csoport között azonos időpontokban. A nem parametrikus adatok elemzésére a Wilcoxon Signed Ranks Test-et alkalmaztuk. A vizsgált adatok közti összefüggéseket korrelációs teszttel (Spearman's Rho) elemeztük. A mérési eredményekből átlagot és standard hibát számoltunk. Az ábrákon a mért értékek átlagát és a mérés standard hibáját (SEM) tüntettük fel, néhány esetben a szórást alkalmaztuk, melyet külön jelöltünk.

Az esetszámot power analízissel a PSH és adrenalin eredményeknek megfelelően kalkuláltuk. Így az 5% I alfa minta és a 80% II (power) minta alapján mindkét csoportba minimum 7 beteget kellett beválasztanunk. A változásokat $p < 0{,}05$ értékeknél tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1 Betegek

A vizsgálatba vont 15 beteg átlagéletkora: 63 (±15) év, legfiatalabb 21, legidősebb 84 éves. Az 1. táblázatban foglaljuk össze a betegek megoszlását kezelésük, életkoruk, nemük, SAPS II score-jukat és egyéb kórelőzményi és kezeléssel kapcsolatos adataik vonatkozásában. A betegek tüdő perfúziójának átlagos kiesése 71 (±7)%, echokardiográfiával igazolt átlagos jobb kamra nyomásuk: 53 (±13) Hgmm, 10 beteg esetében D jel, 9 betegnél III-IV. fokú tricuspidális insuffitientia igazolódott. A fentiek alapján valamennyi beteg a masszív vagy szubmasszív PE-ban szenvedett, 4 beteg shockos állapotban érkezett. Átlagos SAPS II score-juk: 22 (±8) volt. 8 beteg UH-SK (5 nő, 3 férfi), 7 beteg pedig tPA (4 nő, 3 férfi) kezelésben részesült.

A rizikófaktorok közül figyelmet érdemel, hogy 8 betegnél Doppler UH vizsgálattal mélyvénás trombózis igazolódott. Három betegnél szerepelt a kórelőzményben tumor, akik közül 2 beteg évekkel ezelőtti sebészi kezelést követően tumormentessé vált. Egy páciensnél csak a TL-t követő napon derült fény prosztata karcinómájára, mivel a TL megkezdésekor nem volt erre utaló dokumentum. Egy beteg ismert agyalapi aneurizmával rendelkezett, melyet az idegsebész gondozó orvos nem tartott a TL kontraindikációjának. Hét betegnél állt fenn tromboembóliás történések családi halmozódása. Egy betegnél derült fény heparin indukálta thrombocytopaeniára a TL (UHSK) előtt, akinél a terápiás szintű antikoagulációt hirudin adásával tartottuk fenn. Súlyos vérzéses szövődmény (kritérium: tachycardia, hemodinamikai instabilitás, anémia okozta cerebrális zavartság, 20%-ot meghaladó hematokrit ill. hemoglobin csökkenés) egyetlen esetben sem alakult ki. Szúrcsatorna körüli vérzést 8 betegnél észleltünk, 1 esetben hematúriát. Lassú anemizálódás miatt a 2-5. napon 6 beteg szorult 2-3 E keresett vvs koncentrátum adására. Trombocita szuszpenziót egy beteg sem kapott.

Kiemelendő, hogy valamennyi beteg klinikai állapota és tüdőperfúziója a TL hatására szignifikánsan javult (ld. 1. táblázat), melyet a belgyógyászati utókezelésre történő áthelyezés előtt készült kontroll perfúziós tüdőszcintigráfia, spirál CT vizsgálat igazolt. Két beteg nem jelent meg a 30. napon kontroll vizsgálaton, akik közül az egyik (82 éves) a sikeres TL után a 8. napon belgyógyászati szubintenzív osztályon AMI-t követően kardiogén shockban elhunyt. Másik páciens mélyvénás trombózis miatt kialakult lábszárfekély ezen időpontban zajló műtéte miatt nem tudott megjelenni a kontroll vizsgálaton.

	UH-SK	tPA
Életkor (év)	62 ±18	63 ±15
Nem (F/N)	3/5	3/4
Perfúziós defektus felvételkor (%)	72 ±9	71 ±6
Perfúziós defektus TL után (%)	21 ±8***	31 ±12***
Masszív PE	4	4
Szubmasszív PE	4	3
Jobb kamra nyomás (Hgmm)	48 ±15	57 ±7
D-jel (n)	3	6
Shock (n)#	2	2
SAPS II	22 ±8	23 ±9
Mélyvénás trombózis (n)	6	2
Hipertónia (n)	6	6
Diabetes mellitus (n)	2	3
Ritmuszavar (n)	2	3
Dohányzás (n)	1	1
Fogamzásgátló szedés (n)	1	1
Krónikus diuretikus kezelés (n)	6	2
Acetilszalicilsav kezelés (n)	3	3
Krónikus nem szteroid analgetikum szedés (n)	4	3
Alsó végtag visszérbetegség (n)	4	4
Családi halmozódás (n)	4	3

1. táblázat: Betegadatok összehasonlítása a két kezelési csoportban

TL = thrombolysis, SAPS = Simplified Acute Physiology Scoring

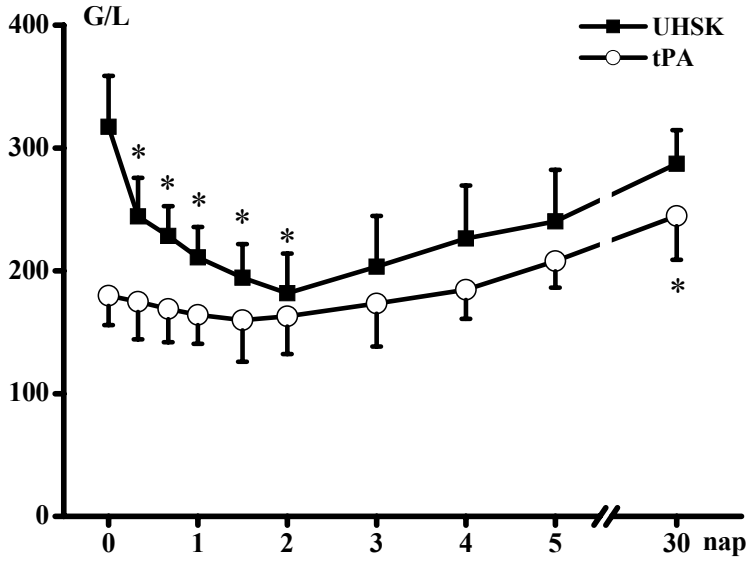
Shockosnak tekintettük a beteget, ha az artériás systoles vérnyomása 100 Hgmm alatt maradt megfelelő folyadék reszuszcitáció ellenére is több mint 15 percen keresztül.

Adatokat átlag és szórásban adtuk meg (mean± SD), *** p<0,001 vs. felvételi érték

4.2 Trombocita aggregációs és hemosztazeológiai vizsgálataink eredményei

4.2.1 Trombocita szám változása

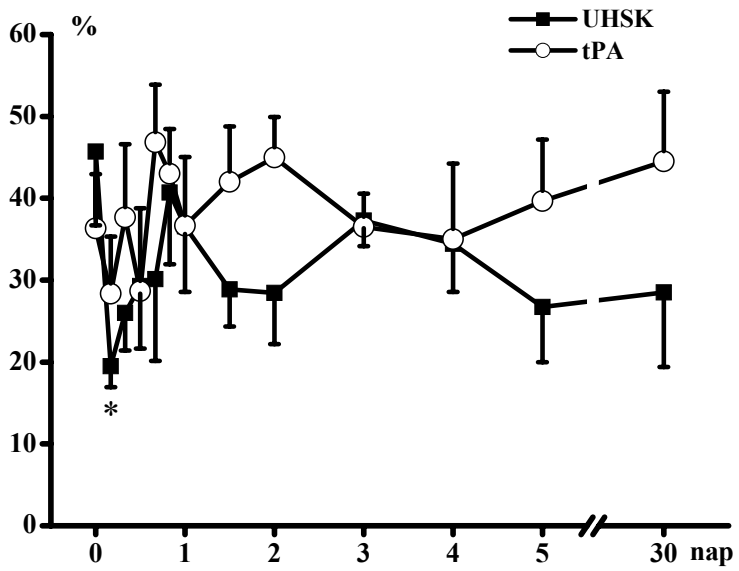
A trombocita szám az UH-SK kezelt betegek csoportjában összehasonlítva a TL-t megelőző értékkel fokozatosan és szignifikánsan csökkent ($p<0,05$) a második napig, majd lassan emelkedni kezdett. A tPA csoportban hasonló, de kismértékű, nem szignifikáns kezdeti csökkenést enyhe emelkedés követte. Ez tendenciájában parallel változás, de matematikailag nem számottevő, és mindkét csoportban a klinikai normál tartományon (142-424 G/l) belül maradt. A két kezelési csoport között ebben a paraméterben szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk (15. ábra).



15. ábra: Trombocita szám változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=7) kezelt betegekben (mean±SEM). $p<0,05$ vs. 0*

4.2.2 ADP indukálta tct aggregáció

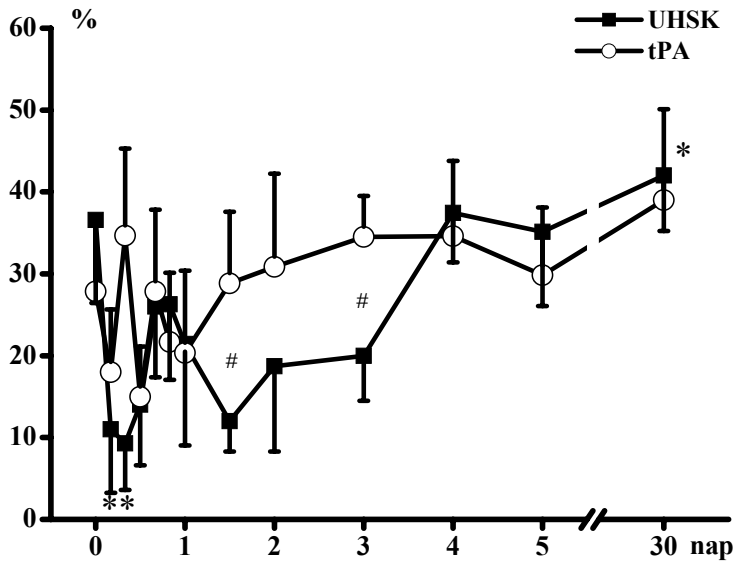
A TL-t megelőzően 4 beteg esetében észleltünk normál tct aggregációt. Az ADP indukálta tct aggregáció az UH-SK csoportban szignifikánsan csökkent a 4. órában, majd növekedett a 24. órában ($p<0,02$). A tPA csoportban hasonló, de nem szignifikáns változást találtunk (16. ábra). Az utolsó mérési pontban közel normál indukálható aggregábilitást detektáltunk mindkét csoportban.



16. ábra: ADP indukálta tct aggregáció UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=7) kezelt betegeknél (mean±SEM). p<0,05 vs.0*

4.2.3 Adrenalin indukálta tct aggregáció

A TL-t megelőzően 5 beteg esetében észleltünk normál tct aggregációt. Az UH-SK csoportban adrenalin induktorral a tct aggregáció csökkenését találtuk a 4. órában, amely a

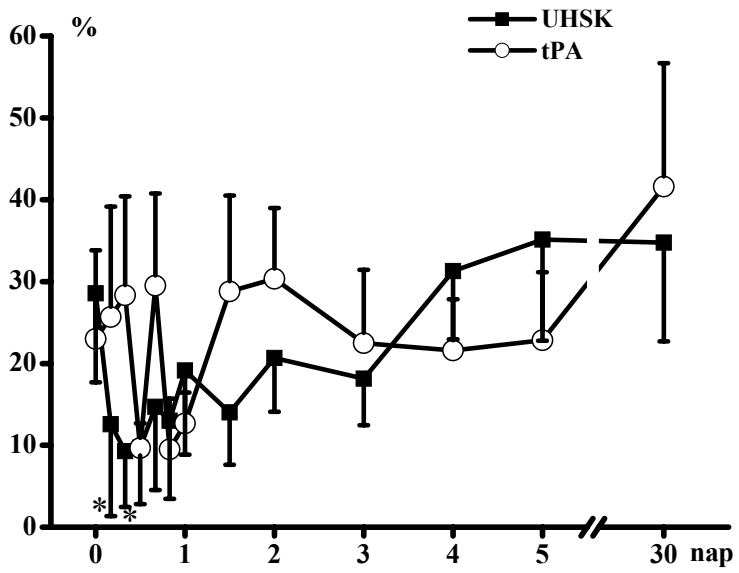


17. ábra: Adrenalinnal indukált tct aggregáció UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=7) kezelt betegeknél (mean±SEM). p<0,05 vs.0*

8. órában is perzisztált (p<0,03). A tPA-val kezelt betegek körében hasonló, de nem szignifikáns változást észleltünk a 4. órában. A 2. nap után az adrenalinnal indukálható tct aggregáció fokozatosan normalizálódott. A két csoport között szignifikáns eltérést találtunk a 36. órában és a 3. napon (p<0,03) (17. ábra).

4.2.4 Kollagén indukálta tct aggregáció

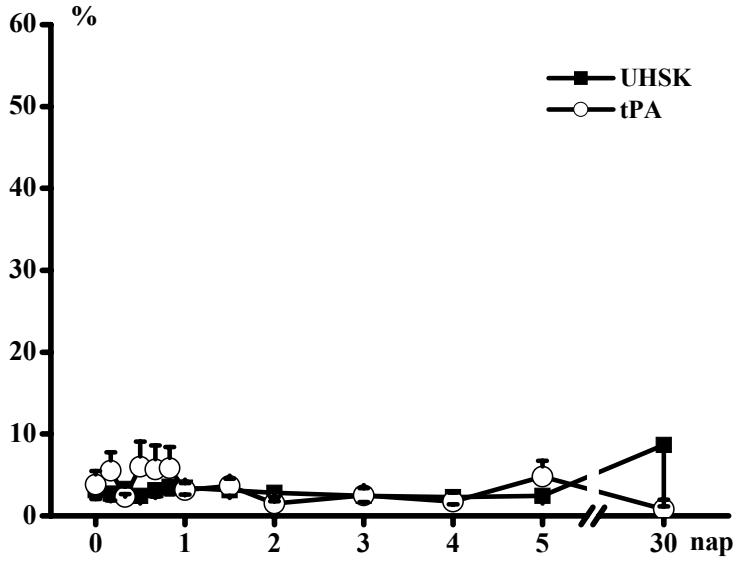
A TL-t megelőzően 2 beteg esetében észleltünk normál tct aggregációt. Kollagén indukálta tct aggregáció az UH-SK csoportban szignifikáns csökkenést mutat 4. és 8. órában (p<0,05). A 24. órától az aggregáció lassan emelkedett, míg elérte a normál szintet. A tPA csoportban a 4. és 8. órában észlelt enyhe emelkedést a 12. és a 24. órában ismét csökkenés kísérte, majd a 36. órától jelentősen emelkedett és fokozatosan normalizálódott (18. ábra).



18. ábra: Kollagénnel indukált tct aggregáció UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=7) kezelt betegeknél (mean±SEM). p<0,05 vs. 0*

4.2.5 Spontán tct aggregáció

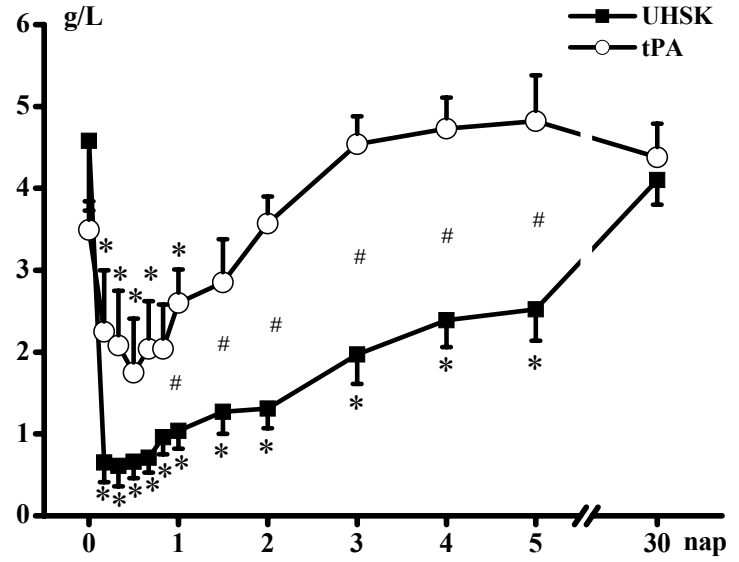
Szignifikáns spontán tct aggregációt, amely meghaladta volna a 10%-ot nem találtunk egyetlen mérési pontban egyik kezelési csoport esetében sem (19. ábra).



19. ábra: Spontán tct aggregáció UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=7) kezelt betegeinknél (mean±SEM).

4.2.6 Fibrinogén szint változása

Az UH-SK csoportban a fibrinogén értéke a TL-t megelőzően enyhén meghaladta a normál tartományt (1,7-4,0 g/l), majd a TL-t követően a kezelés utáni 4. napig

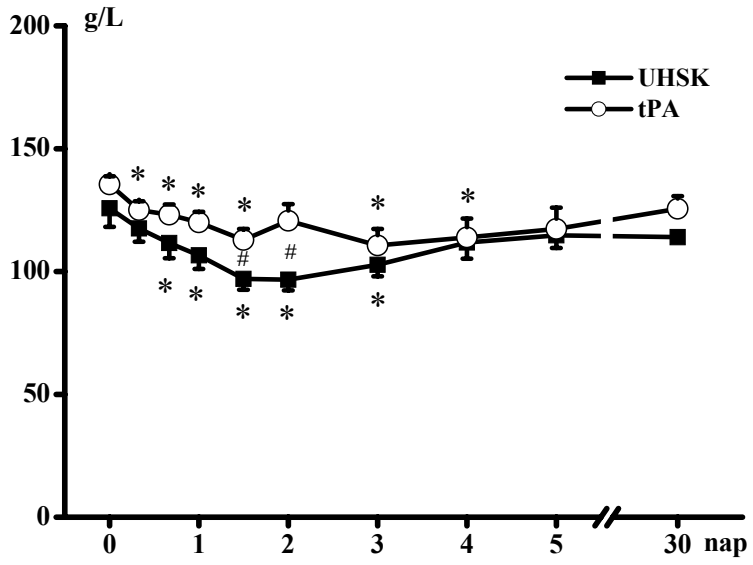


*20. ábra: Fibrinogén szintek változása UH-SK (■; n=8)és tPA (○; n=7)kezelt betegek között (mean±SEM). * p<0,05 vs. 0, # p<0,05 a két csoport közötti eltérést jelzi*

szignifikánsan csökkent (p<0.05), mialatt az első 2 napon a normál tartomány alsó szintje alá is süllyedt. A tPA kezeltek körében a csökkenés csak az 1. napon volt szignifikáns, és nem süllyedt a normál tartomány alá. Az UH-SK csoportban a tPA csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb fibrinogén szinteket találtunk a 24. óra és az 5. nap valamennyi mérési pontjában (p<0,05). Fibrinogén értéke az UH-SK csoportban a 30. napra érte el a kiindulási értéket (20. ábra).

4.2.7 Hemoglobin változása

A hemoglobin érték a TL-t követően az UH-SK csoportban a 2. napig szignifikánsan (p<0,05) csökkent, és a 4. órától a normál tartomány (120-170 g/l) alsó értékét sem érte el. tPA kezelést követően hasonló szignifikáns (p<0,05), de kisebb mértékű csökkenést tapasztaltunk. A 36. órában és a 2. napon szignifikáns különbség mutatkozott a két kezelési csoport között (p<0,05) (21. ábra).

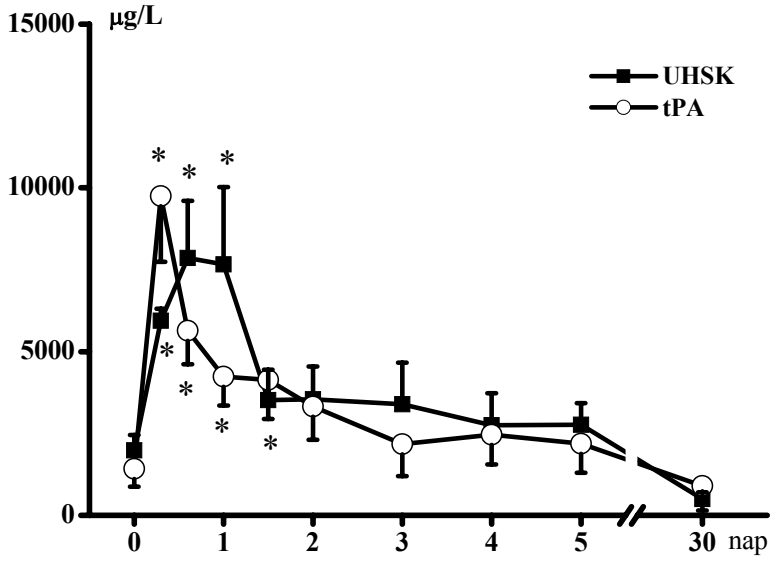


*21. ábra: Hemoglobin értékek változása UH-SK (■; n=8)és tPA (○; n=7) kezelt betegek között (mean±SEM). * p<0,05 vs. 0, # p<0,05 a két csoport közötti eltérést jelzi*

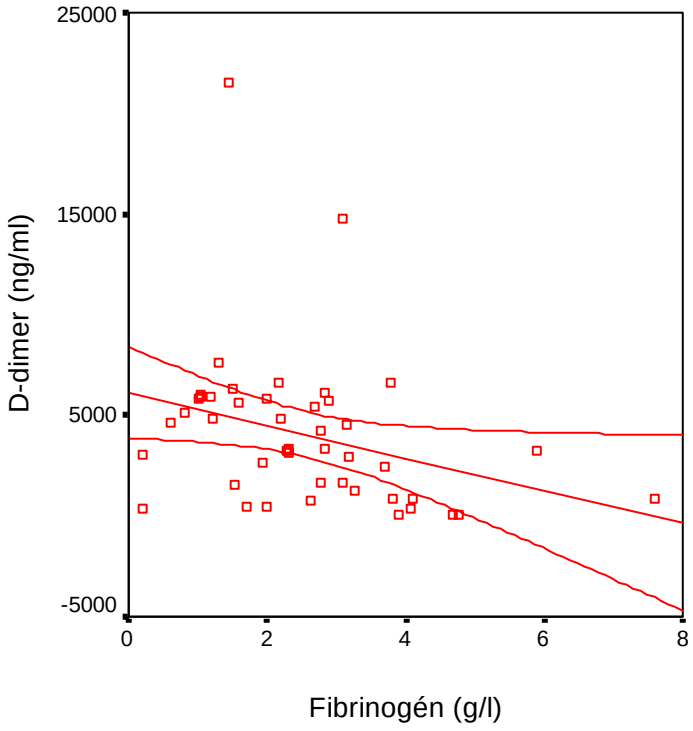
4.2.8 D-dimer értékek változása

A kórképnek megfelelően mindkét kezelési csoportban a TL-t megelőzően a normál tartományhoz képest (<100 μg/l) jelentősen emelkedett D-dimer értékeket mértünk, melyek a kezelés hatására tovább emelkedtek és egy korai csúcsot értek el a 8. órában a tPA

csoportban (p<0,003). Ez az emelkedés ugyanígy szignifikáns (p<0,05), de lassúbb volt az UH-SK csoportban, a maximális értéket a 24. órában érve el. Normalizáció mindkét csoportban csak a 30. napra alakult ki (22. ábra).

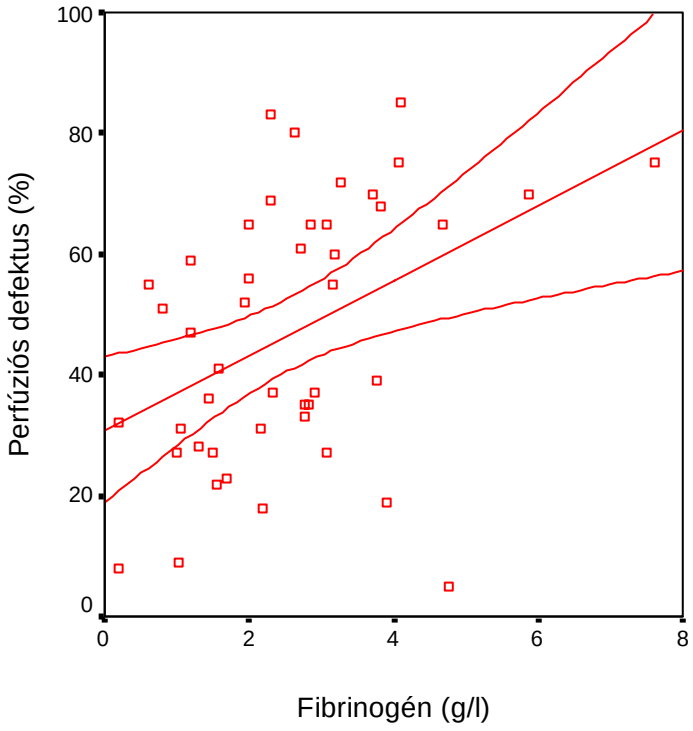


*22. ábra: D-dimer értékek változása UH-SK (■; n=8)és tPA (○; n=7) kezelt betegek között (mean±SEM). * p<0,05 vs. 0.*



23. ábra: Negatív korreláció a D-dimer és a fibrinogén értékekek közöt az összes beteg esetében (n=15)

A D-dimer koncentráció negatív korrelációt mutat a fibrinogén értékekkel (r=-0,462, p<0,004) (23. ábra). Hasonló módon szignifikáns, pozitív korrelációt mutat (r=0,451, p<0,002) a fibrinogén szint és a tüdő perfúziós defektusának százalékban kifejezett értéke (24. ábra).

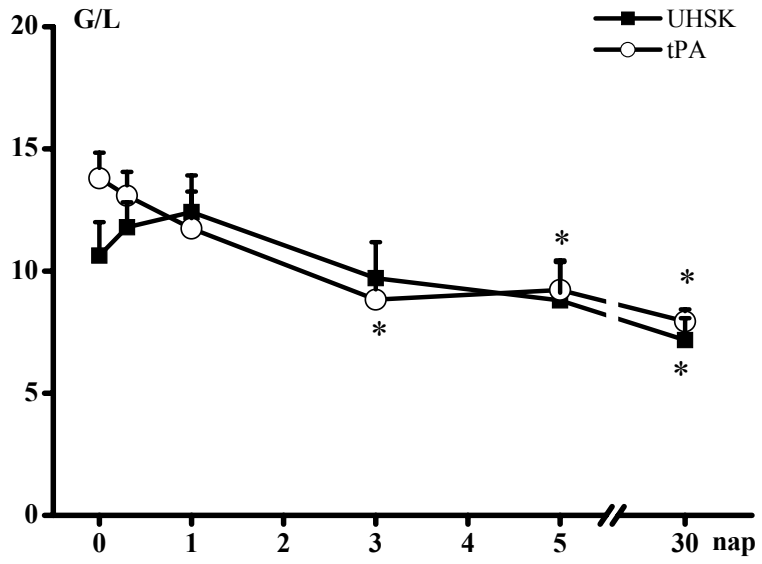


24. ábra: Pozitív korreláció a perfúziós defektus csökkenése és a fibrinogén értékek között az összes beteg esetében (n=15)

4.3. Oxidatív stressz és leukocita aktivációs vizsgálatok eredményei

4.3.1 Fehérvérsejtszám változása

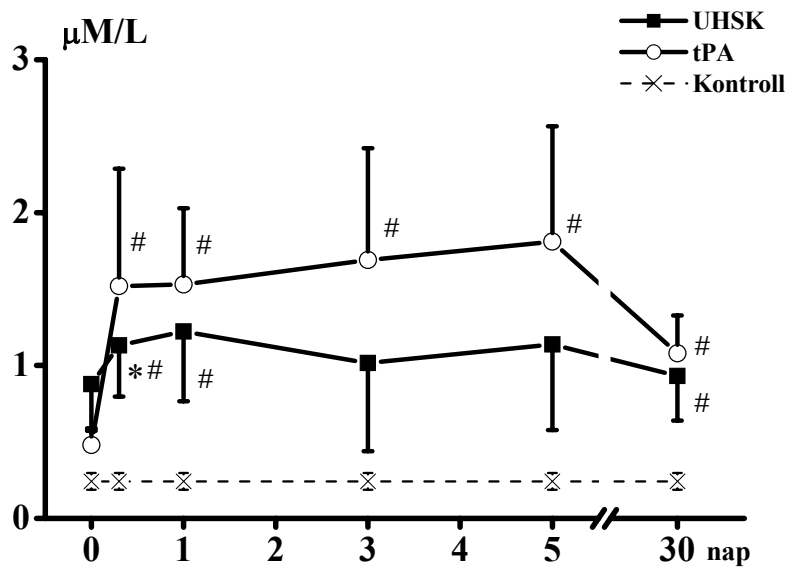
A TL-t követően a plazma MDA szint mindkét terápiás csoportban szignifikánsan (p<0,05) megemelkedett a normál populációban mért értékekhez képest. Ez az emelkedés az UH-SK csoportban a kezelést követő első napon, míg a tPA csoportban a teljes vizsgálati időtartamban szignifikáns volt. A kiindulási értékhez viszonyítva a plazma MDA emelkedése az UH-SK csoportban volt szignifikáns a kezelést követő 8. órában (p<0.05) (25. ábra).



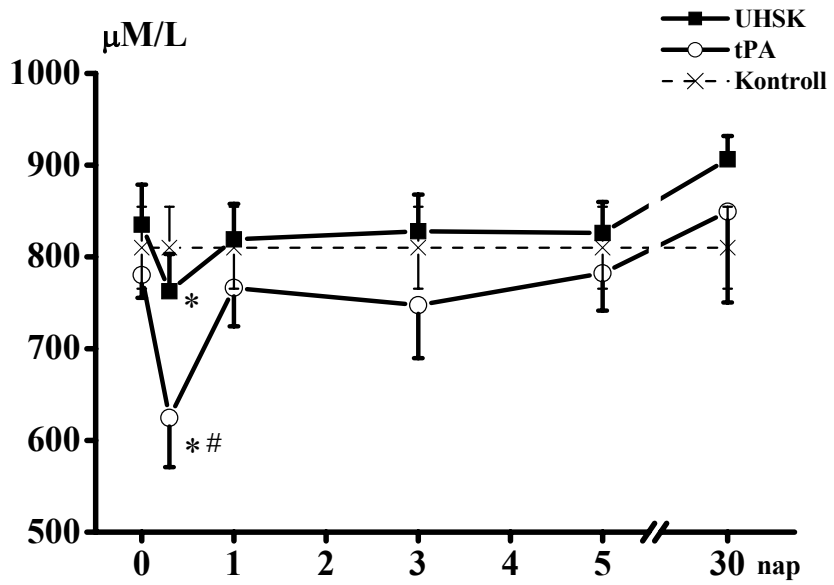
*25. ábra: Fehérvérsejt szám változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=6)kezelt betegeknél (mean±SEM). * p<0,05 vs. 0*

4.3.2 MDA szint változása

A TL-t követően a plazma MDA szint emelkedett mindkét terápiás csoportban. Ez az emelkedés szignifikáns volt a 8. órában (p<0,05) az UH-SK csoportban, míg az első napon a tPA csoportban (p<0,05). A plazma MDA érték magas maradt az első 5 napon a tPA kezelteknél (26. ábra).



*26. ábra: Plazma malondialdehid szint változása UH-SK (■; n=8)és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll.*



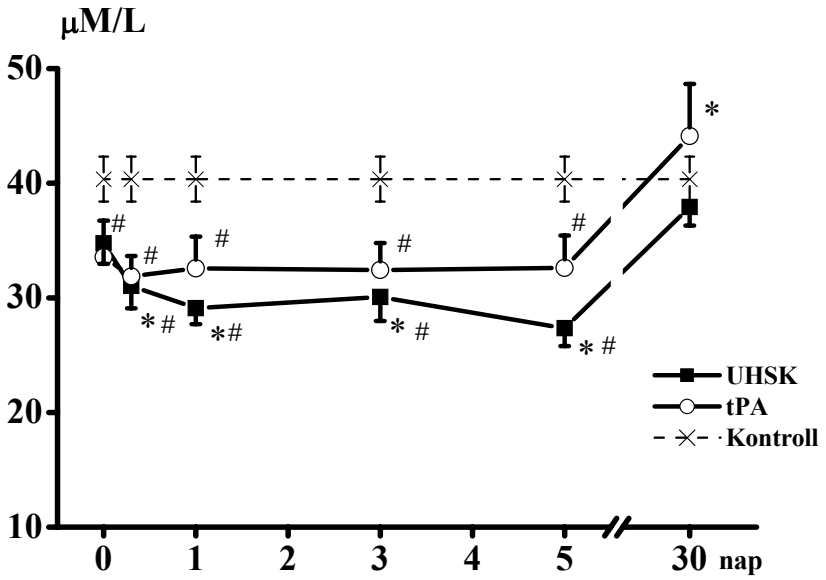
*27. ábra: Teljes vér redukált glutation szint változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll.*

4.3.3 GSH koncentráció változása

A GSH koncentráció a TL-t követő 8. órában mindkét betegcsoportban szignifikánsan (p<0,05) lecsökkent a TL előtti értékhez képest. A csökkenés mértéke kifejezettebb volt a tPA csoportban, ahol a 8. órában mért érték szignifikánsan eltért az egészséges populáció átlagához képest (27. ábra).

4.3.4 A PSH szint változása

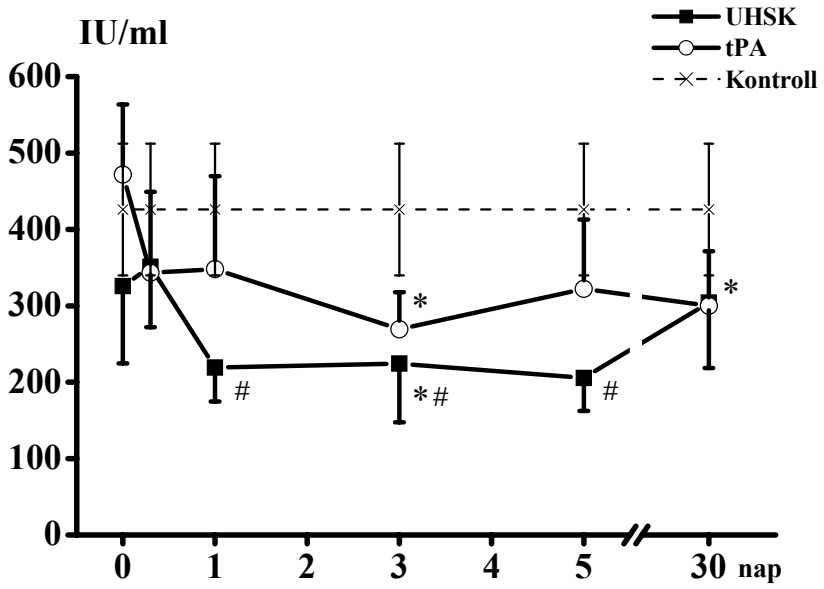
A TL kezelést megelőző PSH szint mindkét betegcsoportban alacsonyabb volt az egészséges populáció átlagánál. TL-t követően mindkét betegcsoportban tovább csökkent a PSH érték, szignifikánsan különbözve az egészségesek átlagától. A csökkenés sokkal markánsabb volt (p<0,001) és tovább tartott az UH-SK kezelésben részesültek esetében. A PSH szintje a 30. napra normalizálódott (28. ábra).



*28. ábra: A plazma szulfhidril csoport (PSA) változása UHSK (■; n=8)és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll.*

4.3.5 SOD aktivitás változása

A kiindulási értékhez képest a SOD aktivitás mindkét betegcsoportban szignifikánsan csökkent (p<0,05) a harmadik napra (27. ábra). Az UH-SK kezeltek esetében a SOD érték a kezelést követő 1-5. napon szignifikánsan alacsonyabb volt az egészségesek átlagánál (29. ábra).

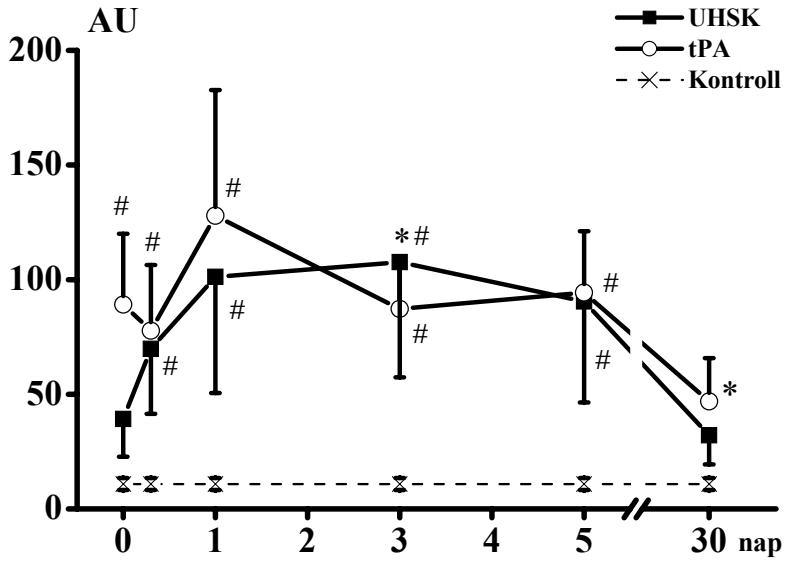


*29. ábra: Szuperoxid dizmutáz enzim aktivitás (SOD) változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0.05 vs. 0; # p<0.05 vs. kontroll.*

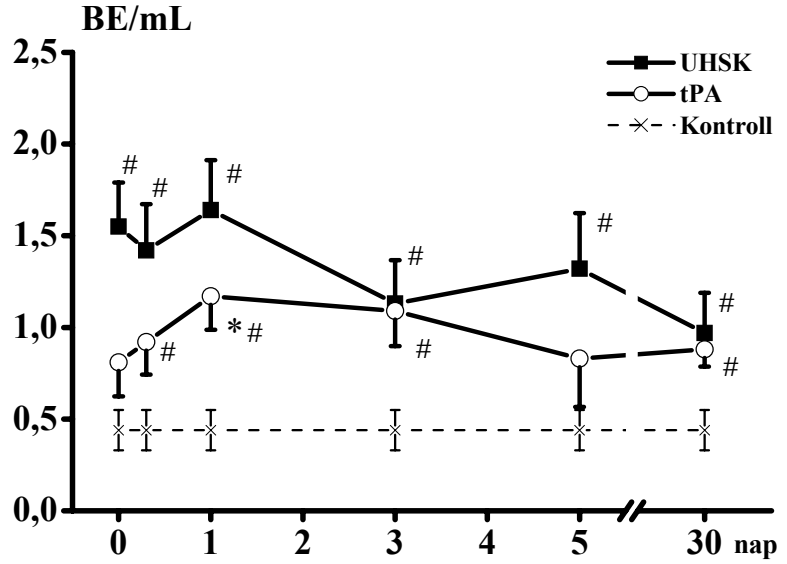
4.3.6 Granulocita aktivációs paraméterek

A leukociták kezdeti szabadgyök termelése mindkét betegcsoportban, a vizsgálat első 5 napja során szignifikánsan (p<0,05) meghaladta az egészségesek átlagát. TL kezelés hatására a kiindulási magasabb érték a tPA csoportban még tovább emelkedett. Ezután lassú csökkenés indult meg, mely a 30. napra szignifikánsan alacsonyabb volt a kezelés előtti értéknél (p<0,05). Az UH-SK csoportban a szabadgyök termelés a 3. napon érte el maximumát (p<0,05) és a 30. napra a kezelés előtti érték alá csökkent (30. ábra).

A plazma MPO enzim aktivitása magasabb volt az UH-SK csoportban és a kezelést követően fokozatosan csökkent az első naptól kezdve. Az MPO aktivitás a tPA csoportban az akut fázisban növekedett, maximumát a TL után az első napon érte el (p<0,05), majd lassan csökkent (31. ábra). Az MPO aktivitás az egészségesek átlagához képest mindkét betegcsoportban szignifikánsan (p<0,05) magasabb volt a mérési pontok többségében.



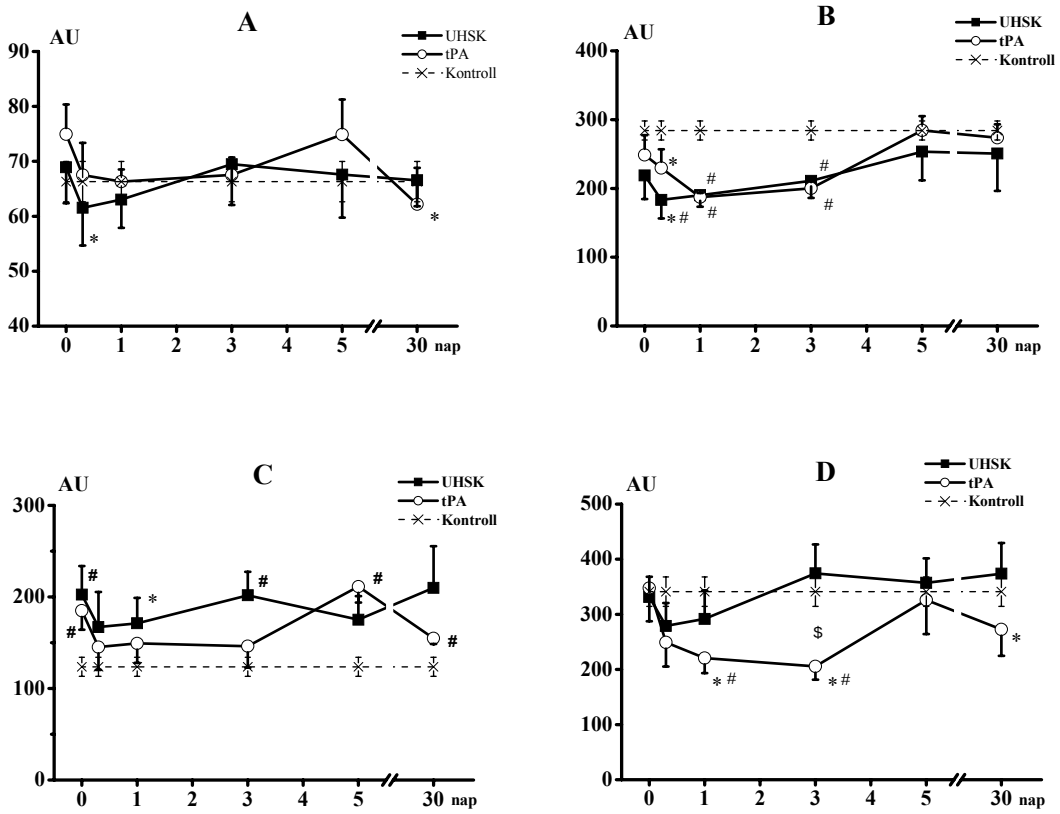
*30. ábra: PMA stimulálta szabadgyök produkció változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll.*



*31. ábra: Plazma MPO enzim aktivitás változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll.*

4.3.7 A keringő fehérvérsejtek adhéziós molekula expressziója

A sejtfelszíni CD11a and CD18 adhéziós molekulák szintje csökkent a keringő granulociták és monociták felszínén a TL-t követően. Ez a változás szignifikáns (p<0,05) volt az UH-SK kezelt betegek csoportjában. A tPA csoportban CD18 expressziójának csökkenése kifejezettebb és időben elhúzódóbb volt (32. ábra).

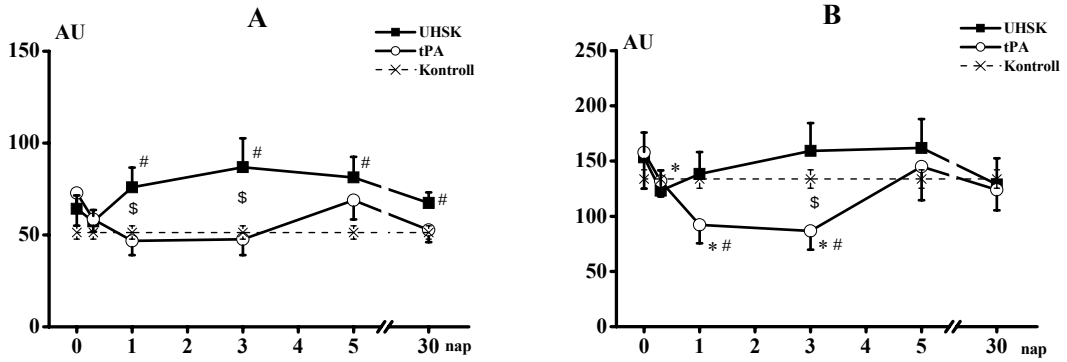


32. ábra: Keringő sejtek adhéziós molekula expressziója:
*Granulocita felszín expresszálta CD11a (A), CD18 (C) és a monocita felszínen expresszált CD11a (B), CD18 (D) adhéziós molekulák szintjének változása UH-SK (■; n=8) és tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll; $ p<0.05 két csoport között.*

4.3.8 Keringő fehérvérsejtek gyulladásos marker expressziója

A fentihez hasonló tendencia észlelhető a granulocita és monocita felszíni gyulladásos marker, a CD97 változásában. Szintje a TL-t követő 8. órában mindkét terápiás csoportban szignifikánsan csökkent. Ez a csökkenés sokkal jellemzőbb volt a tPA csoportban (p<0,05) a kezelést követő 3. napon (33. ábra). Az egészséges populáció

átlagához képest az UH-SK csoportban az 1-30. napon szignifikánsan magasabb értékeket mértünk (p<0,05).



33. ábra: Keringő sejtek expresszálta gyulladásos markerek
*A granulocita (A) és a monocita (B) felszínen expresszált CD97 szintjének változása az UH-SK (■; n=8) és a tPA (○; n=6) kezelt betegekben (mean±SEM). Szaggatott vonal egészséges kontrollokon mért normál értékeket szemlélteti. * p<0,05 vs. 0; # p<0,05 vs. kontroll.*

5. Megbeszélés

A tüdőembólia patomechanizmusában szerepet játszó tényezők vizsgálatát indokolja, hogy e kórkép a kardiovaszkuláris mortalitás harmadik leggyakoribb oka. A fejlett országokban az éves előfordulási gyakorisága magas, és az életkor előrehaladtával az előfordulás jelentősen nő (128).

A trombociták fokozott aggregábilitásának elsősorban az artériás embolizációban tulajdonítanak fontos szerepet, de napjainkban számos közlemény szerint jelentősége van a VTS kialakulásában is (129, 130). Több munkacsoport alkalmasnak találja az acetil szalicilsavat a VTS prevenciójában, sőt kezelésében az antikoaguláció kiegészítéseként (131, 132, 133), mások azonban cáfolják ezeket a kutatási eredményeket (134). A masszív/szubmasszív PE trombolízise kapcsán a trombocita aggregáció mérésével kapcsolatban irodalmi adatokat nem találtunk, Sobieszczyk állatkísérletes modellen dolgozott (130).

A klinikai adatok hiánya és a myocardialis infarctus TL kezelése kapcsán megfigyelt trombocita aggregációs változások eredményeinek heterogenitása miatt tartottuk fontosnak vizsgálatainkat. Szükségesnek véljük megemlíteni, hogy a masszív/submasszív tüdőembóliás betegek körében randomizált tanulmányt végezni nagyon nehéz. Elengedhetetlennek tartottuk, hogy valamennyi betegünk megfeleljen a bevételi kritériumoknak és lehetőleg ne legyen olyan alapbetegsége, ami befolyásolná akár a trombocita aggregációs, akár az oxidatív stresszre vonatkozó méréseinket. Az 1. táblázatban részleteztük, hogy 6 beteg részesült otthonában acetilszalicilsav kezelésben (ezek közül 3 beteg az első aggregometriás mérés alapján nem volt megfelelő terápiás hatásban), egy betegünk sem szedett ADP receptor antagónistát. Feltüntettük a nem szteroid gyulladáscsökkentők krónikus szedését is, mely befolyásolhatja a tct aggregációt. Mivel a tct aggregáció abszolút változását figyeltük a TL-t követően a kiindulási értékhez képest, ezért nem tekintettük a fentieket kizáró tényezőnek. Egyetlen betegünk sem részesült tartós szteroid kezelésben, mely az oxidatív stressz vizsgálatát befolyásolta volna. Moribund, reanimáció kapcsán felvett és túlélési esélyekkel alig bíró pácienseket nem vontunk be vizsgálatunkba, mindez magyarázza alacsony esetszámunkat.

Feltételeztük, hogy lehetséges a VTS-ban szenvedő betegek körében spontán trombocita aggregáció, mely a betegség kialakulásában etiológiai tényezőként szerepelhet. Valamint úgy gondoltuk, hogy a TL-t követően a második és az ötödik nap között kialakulhat spontán trombocita aggregáció, ami az ezen időszakban gyakori reembóliát magyarázhatja. Vizsgáltunkkal azonban egyetlen időpontban és egyik betegnél sem tudtunk kimutatni 10%-ot meghaladó spontán trombocita aggregációt. Méréseink alapján kimondhatjuk, hogy a spontán trombocita aggregáció sem a VTS kialakulásában, sem a reembóliában nem játszik szerepet.

A TL-t megelőzően valamennyi induktor esetében csaknem az összes betegnél csökkent trombocita aggregációt találtunk, melynek valószínű oka a diagnózis felmerülésekor adott heparin (intravénás 5000 IU UFH vagy egy bólus szubkután LMWH), de lehet, hogy egyéb tényezők károsítják a trombocita aggregációt masszív/szubmasszív PE-ban. Ennek pontos eldöntése csak további nagyobb esetszámú vizsgálatokkal lehetséges.

A TL-t követően az UH-SK csoportban valamennyi induktor esetében szignifikánsan csökkent a trombocita aggregáció a kiindulási értékhez képest, majd a 36. órára ismét elérte a TL előtti százalékot. Az indukálható tct aggregáció korai rendeződése magyarázhatja, hogy kevesebb vérzéses szövődményt észleltünk a szisztémás TL szövődményeként, mint amennyit az irodalom datál (53, 102). A tct aggregáció korai, kifejezett csökkenése felelőssé tehető a tudományos közleményekben leírt vérzéses szövődményekért (135, 136), bár betegeink között akut, masszív hemodinamikai konzekvenciával járó vérzés (szívfrekvencia több mint 100/min, szisztolés vérnyomás több mint 40 Hgmm-es csökkenése, hemoglobin érték több mint 30%-os esése) egy esetben sem lépett fel. Lassú és matematikailag szignifikáns anémizálódás kialakult, mely jól követhető a 7. ábrán. Ennek oka egyrészt az akut szakban alkalmazott intravénás gyors folyadék reszuszcitáció (43, 44) és a későbbiekben az optimális hemoreológiai paraméterek és jó hidráltság elérése céljából bevitt infúziós kezelés (Sterofundin B 1.5-2 ml/ttkg/óra dózisban), másrészről laboratóriumi vizsgálatok céljából levett vérminták okozta veszteség (az első napon minimum 302 ml teljes vér). Mindezek együttesen lassú hemodilúciót eredményeztek, későbbiekben a mintavételezés frekvenciája csökkent, de a 2. és 4. nap között 6 betegünk szorult tervezett transzfúzió adására.

Publikációk szerint a masszív/szubmasszív PE kapcsán végzett TL mortalitása 4,7 és 11,8 % között mozog. A 3-10 éves mortalitást analizálva a halálozás 18 és 33% közötti, melynek elsődleges oka a reembólizáció (137). Wan és munkacsoportja randomizált vizsgálatok metaanalízisében elemezte a heparinnal ill. TL-sel kezelt PE-s betegek

kimenetelét (138), melyben Weltermann közleményével megegyezően (139) igen gyakorinak találta a korai, akár fatális kimenetelű reembóliát. Első mérési eredményeink ismeretében felvetettük, hogy összefüggésbe hozható a 12. és 24. óra között normalizálódó tct aggregáció a korai reembólizációval. Betegeink között azonban egy esetben sem alakult ki reembólia az egy hónapos nyomonkövetési idő alatt. Kiemeljük, hogy valamennyi betegünk TL kezelése sikeres volt, mortalitásról beszámolni az első 5 napos megfigyelési idő alatt nem tudunk.

Számos vizsgálat foglalkozik a tct funkciókkal az akut myocardialis infarctusos betegek TL kezelése kapcsán (111, 140, 141) és még szepszisben is elkezdtek humán vizsgálatokat végezni (142) a trombocita aggregációra és egyéb hemoreológiai paraméterekre fókuszálva. A trombolítikumok trombocita aggregációra gyakorolt hatásával kapcsolatosan a vélemények megoszlanak. Egyes publikációk a trombocita aggregáció gátlását, mások azonban épp ellenkezőleg, annak aktiválását írják le. Mindezen vizsgálatok elsődlegesen a myocadialis infarctusos betegek kapcsán folytak, az UH-SK ezirányú hatását egy sem analizálta. Moser és munkatársai reteplase-zal, alteplase-zal és SK-zal kezelt myocardialis infarctusos betegek körében a TL-t követő első és a második órában a tct aggregáció csökkenését találta (107). Gurbel és munkacsoportja a tct funkciókat (aggregáció és sejtfelszíni receptorok flow citometriás vizsgálta) reteplase-zal és alteplase-zal kezelt szívinfarktusban szenvedő pácienseken analizálta. Vizsgáltai alapján a TL-t követően 4. és 6. órában a tct receptorok expressziójának csökkenése, majd a 12. és 24 óra között az expresszió profúz növekedése volt megfigyelhető (108). Az általunk végzett trombocita aggregációs vizsgálatok a gyakori mérési időpontok alkalmazásával ugyanezen eredményeket igazolták, bár szignifikáns változásokat csak az UH-SK csoportban találtunk. Mindhárom induktorral (ADP, adrenalin és collagén) történt mérésünk során a trombocita aggregáció a 4. órától a 12. óráig kritikusan lecsökkent, majd a 24. órában emelkedett, de nem érte el a kiindulási értéket. Ezt a javulást egy ismételt, sokkal enyhébb aggregáció csökkenés követte, majd a 3. napnál érte el a trombocita aggregáció a TL-t megelőző értéket. A tPA csoportban mindezen változások nem voltak szignifikánsak, ADP és adrenalin esetében az UH-SK csoporthoz hasonlóan a 4. órában csökkenést, a 8. órában a kiindulási értéket is meghaladó emelkedést találtunk, majd a 12. órában ismételt enyhe csökkenés lépett fel. A kollagénnel indukált tct aggregáció a TL-t követő első két mérési időpontban enyhe emelkedést mutat, majd a 12. órában jelentős csökkenést. Ezt követően a 36. órától a TL-t megelőző trombocita aggregációs értékeket mértük. Bár a tPA betegcsoport eredményeinek változása nem szignifikáns, de elmondhatjuk, hogy Moser és Gurbel által

közölt csökkenés a 4. órában itt is jellemző. Kiemeljük, hogy Gurbellel ellentétben mi profúz növekedést a TL-t követően nem találtunk.

Korbut és munkatársai szerint a trombociták jelentős szerepet játszanak a plazma fibrinolítikus aktivitásának közvetítésében. Méréseik alapján a SK és tPA trombocita aktivációhoz vezet a TL-t követően, amely felelős lehet a korai reokklúzióért (109). Vizsgálatunkat ezzel az eredménnyel összehasonlítva valóban találtunk a tPA csoportban az első 48 órában a TL-t megelőzőnél fokozottabb aggregációs értékeket, ezek időpontja azonban nem homogén, és egy esetben sem haladja meg a normálnak megadott (≥50%) értéket. Kimondhatjuk, hogy Korbut eredményeit méréseink nem erősítették meg, reembólia pedig nem lépett fel betegeink körében.

Agnelli és munkatársai igazolták, hogy a tPA folyamatos adása a vérzéses komplikációkat fokozza, szemben az egyszeri bólusban alkalmazott LT-hez képest. Ennek oka szerintük, hogy az egyszeri dózis esetében minimálisra csökken az az idő, amíg a trombolitikum hatást gyakorol a hemosztatikus rendszerre, ezzel redukálódik a szisztémás litikus státusz ideje és csökken a tct funkciókra gyakorolt depresszív hatás is (110). Martin a SK-zal kapcsolatban hasonló konklúzióra jutott mind a SK szérumszintjének vizsgálatát, mind pedig az UH-SK-zal végzett TL-t követően a plazminogén és fibrinogén szinteket illetően (104, 105, 106).

A hemosztatikus rendszerre történő hatást közvetett módon a trombocita aggregációs vizsgálatok mellett a fibrinogén szintek elemzésével tudtuk nyomonkövetni. Plazminogén mérésre csak naponta egy, maximum két alkalommal van mód klinikánkon, ezért gyors változások elemzésére így nem lett volna alkalmas vizsgálata. Mindkét terápiás csoportban a rövid bólusban alkalmazott trombolítikus szert követően a fibrinogén szint jelentősen csökkent. Ez a változás a tPA csoportban nem volt szignifikáns és a fibrinogén szint a 24. órától kezdve emelkedni kezdett, majd a 2. napon elérte a TL-t megelőző értéket. Ezzel szemben az UH-SK csoportban a TL megkezdését követően már a 4. órában kritikus csökkenést detektáltunk és a fibrinogén szint csak a 3. napon érte el a normál laboratóriumi érték alsó határát (1,7 - 4 g/l). A két kezelt csoport között a 24. órától az 5. napig szignifikáns különbséget észleltünk. Fenti eredményeinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az UH-SK kezelés hosszabb ideig és sokkal kifejezettebben ledálja a hemosztatikus rendszert, jobban csökkenti a fibrinogén szintet, ennek okaként a két szer eltérő farmakológiai hatása, a SK nem fibrinspecifikus volta tehető felelőssé. Véleményünk szerint magyarázható ezzel az UH-SK kezelés esetében a tct aggregációban kialakult szignifikáns csökkenés is, hiszen a fibrinogén receptoroknak jelentős szerepük van a normál aggregációs folyamatokban.

Kiemelnénk, hogy az UH-SK csoportban sem tapasztaltunk súlyos vérzéses szövődményt, melyért az alacsony fibrinogén szint lenne felelős.

Céljaink között szerepelt, hogy találjunk egy olyan gyors laboratóriumi paramétert, mely jól jelzi invazív vizsgálat nélkül is a TL effektusát. Logikusan következett, hogy a sikeres TL-t a fibrin degradációs produktum jelentős megemelkedése követi. A D-dimer szintek 8 óránkénti analízise mindkét csoportban már az első mintavételkor erősen szignifikáns emelkedést mutatott, majd értéke ettől kezdve az 5. napig fokoztosan csökkent. Ez az emelkedés a tPA csoportban korábban jelentkezett és kifejezettebb volt. Az UH-SK csoportban ugyanez a változás elhúzódóbb volt, melyet a két szer eltérő hatássebességével magyarázhatunk. Korreláció analízissel azonban szignifikáns összefügést a D-dimer változása és a TL-t követő tüdőperfúzió százalékban megadott javulása között nem találtunk. Ugyanezen relációban a fibrinogén változás és a perfúziós javulás között erős szignifikancia mutatkozott (r= 0,451, p=0,002). A D-dimer és a fibrinogén értékek elemzésekor ugyancsak kifejezett szignifikáns negatív korrelációt észleltünk (r=-0,462, p=0,004). Eredményeink alapján úgy tűnik a fibrinogén szint változása jól alkalmazható marker a TL eredményességének akut felmérésére.

A szubtotális PE trombolízissel történő kezelése során az oxidatív stressz kialakulását és a leukocita aktivációt ismereteink szerint mindeddig nem vizsgálták, bár a reperfúziós kórképek patomechanizmusa alapján feltételezhető e folyamatok megléte. Tüdőembólia során a pulmonális artériák részleges, vagy teljes elzáródása következtében a tüdőn átáramló vér mennyisége kritikusan esik, ezért a bal kamra töltővolumene lecsökken, megnő a jobb kamra utóterhelése (143, 144). A pulmonális hipertónia progrediál, az intrapulmonális sönt keringés kialakulása következtében artériás hipoxia és oxigénszaturáció-esés jön létre. Az akut tüdőembólia kezelés nélkül a keringés összeomlásához vezethet. A PE egyik kezelési módja lehet a TL, mely a korábban hipoxiás és iszkémiás szövetek reoxigenizációjához, illetve reperfúziójához vezet.

Közismert azonban, hogy a hipoxia-reoxigenizáció, illetve az iszkémia-reperfúzió oxidatív stresszt indukál, melynek során megbomlik a szervezetben folyamatosan képződő oxigén eredetű szabad gyökök és az azokat hatástalanító endogén antioxidánsok egyensúlya. Iszkémia, illetve hipoperfúzió során az érintett szövetekben katabolikus folyamatok zajlanak le, az intracelluláris kalcium szint megemelkedik, ami lebomlási folyamatok beindulásához vezet (98, 145). A keringés helyreállását követően az újból nyitottá váló rendszerben megnő az oxigén kínálat és a xantinoxidáz enzim hatására a reperfúzió során nagy mennyiségű szuperoxid gyök keletkezik, mely a reperfúzió által indukált gyöktermelés egyik elsődleges

forrása (98). A megemelkedett intracelluláris kalcium szint másik hatása a foszfolipáz C aktiválódása, ami a sejtmembránból arachidonsavat szabadít fel, mely a lipoxigenáz, illetve ciklooxigenáz úton számos fontos mediátor keletkezéséhez vezet (143, 146). A trombocita aktiváló faktor (PAF), a tumornekrózisfaktor-alfa (TNFα), a leukotrién B_4 (LTB_4) fokozott szintézise neutrofil granulocita aktivációt vált ki (98, 147), melynek során a granulociták külső membránjában jelenlévő NADPH oxidáz enzim aktiválódik, és ugyancsak nagy mennyiségben termel szuperoxid gyököket (148). A granulocita aktiváció mieloperoxidáz (MPO) enzim felszabadulással jár. A leukocita aktiválódást felszíni adhéziós molekula expresszió kíséri, melynek következtében a leukociták többlépcsős mechanizmusban végiggördülnek az endotélium felszínén, majd gyulladásos mediátorok hatására stabilan kitapadnak és az extracelluláris térbe vándorolnak (149). A kitapadásban és migrációban a β2 integrinek, a CD11a/CD18, CD11b/CD18 játszanak meghatározó szerepet. Az erek falához kitapadó, a trombocitákkal együtt aggregálódó leukociták mikrocirkulációs zavart, ezen keresztül szöveti károsodást idéznek elő (150).

Munkánk során a PE trombolízisét kísérő oxidatív stressz és leukocita aktiváció mértékét vizsgáltuk, választ kerestünk arra, hogy mutatkozik-e különbség az egyes trombolítikus szerek oxidatív stresszre és leukocita aktivációra gyakorolt hatásában.

A két kezelési csoportba randomizált betegek demográfiai adataiban, a PE súlyossági fokának tekintetében nem volt szignifikáns különbség, melyet az 1. táblázatban foglaltunk össze. Az állapot súlyossági és prognosztikus SAPS II score értékek csaknem azonosak voltak. Ugyanolyan arányban fordult elő súlyos, reanimáció közeli állapotot okozó shock is. A tromboemboliára hajlamosító anamnesztikus adatok elemzésekor gyakoribbnak találtuk az UHSK csoportban a mélyvénás trombózist és a megelőző tartós diuretikum szedést. Ez alátámasztja azt az ismert irodalmi adatot, hogy a diuretikummal kezelt betegek körében gyakoribb a mélyvénás trombózis és a következményes PE. Nem mutatkozott szignifikáns különbség a magas vérnyomás, diabetes mellitus, tüdőbetegség, szívelégtelenség, ritmuszavar, dohányzás, antikoncipiens szedés, visszérbetegség, orális antikoaguláció kezelésben a két csoport között. A tromboembóliák kialakulásában a magasvérnyomás-betegség fontos etiológiai szerepére utal az a megfigyelésünk, hogy mindkét betegcsoportban jelentős számban fordultak elő kezelt hipertóniások, melyre az ezirányú irodalmi elemzések nem fektetnek megfelelő hangsúlyt.

Nem mutatkozott szignifikáns különbség a vérzéses szövődményekben és az alkalmazott transzfúzió mennyiségében sem a két csoport között.

A fehérvérsejt szám mindkét betegcsoportban emelkedett szintű volt a TL-t

megelőzően, mely a PE-t kísérő általános gyulladásos folyamat létére utal. A kezelés hatására a fehérvérsejt szám az első naptól kezdve folyamatosan csökkent, és a 30. napra mindkét csoportban normalizálódott. Az eredmények között részletesen nem ismertetett, de a gyógyulási folyamatban játszott szerepük miatt szükséges megjegyezni, hogy a keringő monociták száma a TL-t követően átmenetileg lecsökkent, majd a 3-5. napon jelentősen megemelkedett mindkét típusú kezelést követően, ami a monociták gyulladásos folyamatban játszott jelentős szerepére utal.

A vizsgálatba bevont betegek klinikai állapotát a kórházba érkezésüket megelőzően kialakult PE következtében keringési instabilitás, hipoperfúzió, hipoxia és részleges iszkémia jellemezte, mindez az oxidatív stressz meglétére utal (145, 151). Ezt a feltételezést támasztja alá a betegek vérmintáiban mért emelkedett MPO és SOD enzim aktivitás, a lipidperoxidációs marker, az MDA emelkedett szintje és a szulfhidril csoportok valamint az endogén antioxidáns, a GSH csökkent szintje és a fehérvérsejtek emelkedett szabadgyök termelő kapacitása. Mivel vizsgálatunk eredményeit összevetettük egészséges kontrollokból vett vérminták eredményeivel is, mindezek alapján egyértelműen kimondhatjuk, hogy az akut masszív/szubmasszív PE fokozott oxidatív stresszel és leukocita aktivációval jár.

Az effektív TL hatására az oxidatív stressz még tovább fokozódott, mely a lipidperoxidációs marker MDA szint további megemelkedésében, az endogén antioxidáns GSH és szulhidril csoportok csökkenésében, valamint a fehérvérsejtek gyöktermelésének fokozódásában tükröződött. Az oxidatív stressz fenti markereinek időbeli alakulásából levonható az a következtetés, hogy a PE-t követő TL során a gyógyulási folyamat a beavatkozást követően hosszabb időt vesz igénybe, mivel a vizsgált paraméterek normalizálódása a legtöbb értéket tekintve az 5-30. nap között következett be. Az oxidatív stressz markereinek tPA kezelést követő nagyobb mértékű változása e szer intenzívebb és gyorsabb rögoldó hatása következtében kialakuló sokkal jelentősebb és intenzívebb reperfúziós károsodásra utal. Úgy gondoljuk, hogy ezen eredményeink alapján a tPA kezeléstől a tüdőkeringés gyorsabb helyreállítása várható, mely adott esetben a kritikus állapotú betegnek rövidebb hipoxiás periódust és hemodinamikai instabilitást jelent, így életmentő lehet.

Vizsgálataink másik fő megfigyelése, hogy a PE TL-sel történő kezelése átmenetileg csökkenti a β2 integrinek (CD11a, CD18) és a gyulladásos marker CD97 expresszióját a keringő granulociták és monociták felszínén. Ez a csökkenés tPA kezelést követően nagyobb a CD18 és CD97 esetében, és a monocitákon még a TL-t követő 3. napon is szignifikáns mértékű. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy TL-t követően az érett,

aktívabb sejtek kitapadnak az endotéliumhoz és a reperfundált szövetekbe vándorolnak (92). A keringésből kikerülő granulociták és monociták azonban továbbra is hozzájárulnak a gyulladásos folyamatok fenntartásához. A kitapadó monociták ugyanis nagy számú pro- és antiinflammatórikus citokint termelnek, melyek a későbbi gyógyulási folyamatot szabályozzák, a granulocitákból pedig reaktív oxigén gyökök és szövetkárosító enzimek szabadulnak fel (149). A kitapadásra utaló MPO enzim TL utáni emelkedését eredményeink is igazolni látszanak. Az aktiválódott granulociták kitapadási hajlama különösen nagy a tüdőszövetben (149). A tPA kezelés hatására létrejövő jelentősebb mértékű sejtfelszíni antigén expresszió csökkenéshez hozzájárulhat még az a megfigyelés, mely szerint az endotéliumban termelődő szöveti típusú plazminogén aktivátor gátolja az adhéziós molekula expressziót a keringő sejteken. A SK és a tPA adhéziós molekulák változására kifejtett eltérő hatása a myocardialis infarctuson átesett betegek trombolitikus kezelése során is igazolódott (152).

A tPA kezelést követő 8. napon szívinfartusban elhunyt beteg adatait vizsgálva számos oxidatív stressz paraméter abszolút értéke feltűnően különbözött, vagy ellentétes irányban változott mindkét betegcsoport átlagától. Emiatt e beteg vérmintáiból mért értékeket nem vettük figyelembe az tPA kezelt betegcsoport átlagának kiszámításakor. E beteg esetében a kiemelkedően magas plazma MDA szint, az emelkedett plazma MPO aktivitás, a fehérvérsejtek rendkívül alacsony felszíni adhéziós molekula szintje felveti, hogy a mért paraméterek prediktív értékűek lehetnek a kórfolyamat kedvezőtlen irányú változásában.

Klinikai vizsgálataink új adatokat szolgáltattak a PE és trombolitikus kezelésének leukocita aktivációra kifejtett hatásáról. Eredményeinkből összefoglalóan megállapítható, hogy a szubmasszív/masszív pulmonális embóliát oxidatív stressz és leukocita aktiváció kíséri, és mindkettő fokozódik a trombolízis után. A markerek változása az egyes terápiás sémák esetében eltérő, így új lehetőség nyílik a trombolítikumok effektivitásának, farmakokinetikájának összehasonlítására.

Az oxidatív stressz és a leukocita aktiváció markereinek normalizálódása időben elhúzódóak, így a reperfúzió sikerességének gyors nyomonkövetésére alkalmatlanok.

Vizsgálatunk egyetlen limitációja az alacsony esetszám, bár az előzetes statisztikai kalkulációknak mindenben megfelel. A karakterisztikus és számos esetben igen szignifikáns változások ellenére a kis esetszám miatt vizsgálatunkat csak kellő óvatossággal szabad értékelni. A masszív/szubmasszív PE TL-t kísérő patomechanizmus részletes tisztázása további, több évig elhúzódó adatgyűjtést és elemzést igényel.

6. Tézisek

1/ Megállapítottuk, hogy a betegség kialakulásában kórokként szereplő vagy a korai reembóliát magyarázó spontán trombocita aggregáció nem lépett fel a masszív/szubmasszív PE-ás betegek körében.

2/ Megállapítottuk, hogy az indukálható trombocita aggregáció mindkét terápiás csoportban a normál értéknél alacsonyabb volt a TL előtt, majd azt követően tovább csökkent. E változás az UH-SK csoportban szignifikáns volt, míg a tPA csoportban a hasonló tendencia ellenére szignifikáns eltérést nem találtunk. A trombocita aggregáció normalizálódása a tPA csoportban korábban következett be. Eredményeink azt mutatják, hogy maga a masszív/szubmasszív PE és az alkalmazott trombolítikus terápiás eljárások károsítják a trombocita funkciókat.

3/ Az irodalomban részletezett vérzéses szövődmények és a trombocita aggregáció csökkenése között összefüggést nem találtunk, mivel mindhárom induktor alkalmazásakor a trombocita aggregáció gyorsan és jelentősen csökkent mindkét kezelési csoportban, ugyanakkor betegeinknél hemodinamikai jelentőséggel járó vérzést nem észleltünk.

4/ Az irodalom által taglalt SK és tPA által kiváltott jelentős trombocita aggregáció fokozódás egy esetben sem lépett fel, ezért a reembólia és a trombocita aggregáció fokozódása között nem tartjuk valószínűnek az összefüggést. Vizsgálatunkban egyetlen betegnél sem lépett fel reembólia.

5/ A PE reperfúziója során a fibrinogén szint csökkenése szignifikáns korrellációt mutat a tüdőperfúzió javulásával, ezek alapján a fibrinogén szint változása jól alkalmazható marker a TL eredményességének akut felmérésére.

6/ Megállapítottuk, hogy valamennyi vizsgált masszív/szubmasszív PE-ás beteg esetében a TL előtt fokozott oxidatív stressz állt fenn az egészséges populációhoz képest.

7/ Igazoltuk, hogy TL-t követően az oxidatív stressz és a leukocita aktiváció még kifejezettebb, és e paraméterek csak a 30. napra normalizálódnak.

8/ A két trombolítikus szer hatására mind az időben, mind pedig a változás mértékét illetően eltérő fokú oxidatív stressz és leukocita aktiváció alakult ki, mely tükrözheti az alkalmazott trombolítikum hatásosságát.

9/ A TL sikerességének megítélésére az oxidatív stressz és a leukocita aktiváció markerei, mint gyors laboratóriumi metódus nem tűnnek alkalmasnak, mivel normalizálódásuk időben elhúzódó.

7. Irodalomjegyzék:

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperation Pulmonary Embolism Registery (ICOPER). Lancet 1999; **353**: 1386-9
2. Core Writing Group: Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A and Perrier A: Guidelines on diagnosis and management of acut pulmonary embolysm. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000; **21**, 1301-1336
3. Van Beek EJR, ten Cate JW: The diagnosis of venous thromboembolism: an overview. In: Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, eds. Venous Thromboembolism: an evidencebased atlas, Armonk: Futura Publishing Co, 1996; 93-9
4. Sárosi I: Pulmonalis embólia. Kardiológia 2000, Melania 2000, 429-436
5. Stein PD, Henry JW: Prevalence of acut pulmonary embolism among patiens in a general hospital and autopsy. Chest 1995; **108**: 78-81
6. Kline J, Hernandez-Nino J et al: Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism. Am J Med 2003; **115:** 203-8
7. Janata K, Holzer M et al.: Mortality of patients with pulmonary embolism. Wien Klin Wochenschr 2002; **114:** 766-72
8. Meneveau N, Ming LP et al: In hospital and long- term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. Eur Heart J 2003; **24:** 1447-54
9. Büchner S, Pfeiffer B, Hachenberg T: Lungenembolie (CME 1/2/2005). Anasth Intensivmed 2005; **46:** 9-22
10. Goldhaber SZ, Morrison RB: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Cardiology patient page. Circulation 2002; **106:** 1436-1438
11. Dahlback B: Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenetic factor of venous thromboembolism. Blood 1995; **85**: 607-14
12. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996; **88**: 3698-703
13. Den Heyer M, Koster T, Blom HJ et al: Hyperhomocysteinaemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. New Engl J Med 1996; **334**: 759-62
14. Demers C, Ginsberg JS, Hirs J et al: Thrombosis in antithrombin III deficient persons. Ann Intern Med 1992; **116**: 754-61
15. Bertia RM: Genetic approach to thrombophilia. Thromb Haemostasis 2001; **86**: 92-103
16. Goldhaber SZ, Grodstein F et al: A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA-J Am Med Assoc 1997; **277**: 642-645
17. Startmann G, Gregory GA: Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. Anesth Analg 2003; **97**: 341-54.
18. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al: Accuracy of clinical assesment in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med 1999; **159**: 864-71
19. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acut pulmonary embolism. JAMA-J Am Med Assoc 1990; **263**: 2753-9

20. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al: Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1985; **88**: 819-28
21. The PISA-PED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 1996; **154**: 1387-93
22. Kruip M, Leclercq M, Van der Heul C, Prins M, Büller H: Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. Ann Intern Med 2003; **138**: 941-951
23. Van Beek EJR, Reekers JA, Batchelor D et al: Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism and non-diagnostic lung scan findings. Eur Radiol 1996; **6**: 415-419
24. Kucher N, Luder C, Dornhofer T, Windecker S et al: Novel management strategy for patiens with suspected pulmonary embolism. Eur Heart J 2003; **24**: 1651-1656
25. Weninger Cs, Hegedűs K, Csere P: Radiológiai módszerek a pulmonalis embólia diagnosztikájában és kezelésében. M Mentésü 2002; **22**: 1-2
26. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I et al: Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: A multicenter management study. Am J Med 2004; **116**: 291-299
27. Baile EM, Mayo JR, King GG et al: Contrast-enhanced spiral-CT is comparable to pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. Radiology 1999; **213** (P): 127
28. Krestan CR, Klein N, Kreuzer S et al: Value of negative spiral-CT angiography in patients with suspected acut PE: analysis of PE occurrence and outcome. Eur Radiol 2004; **14**(1): 93-8. Epub 2003 Aug 26.
29. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D et al: Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. Eur Heart J 1996; **17**: 779-86
30. Whole MW, Lee RT, Feldstein ML et al: Prognostic significace of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. Am Heart J 1994; **127**: 1371-5
31. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R et al: Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs spiral CT. Chest 1997; **112**: 722-8
32. Chartier L, Bera J, De Lomez M et al: Free floating thrombi in the right heart, diagnosis, management and prognostic indexes in 38 consecutive patients. Circulation 1999; **99**: 2779-83
33. Ribeiro A, Lindmark P, Juhlin-Dannfelt A et al: Echocardiography Doppler in pulmonary embolysm: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. Am Heart J 1997; **134**: 479-87
34. Wicki J, Perneger TV, Junod A, Bounameaux H, Perrier A: Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001; **161**: 92-97
35. Bounameaux H, de Moerloose P, et al: D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. QJM-Int J Med 1997; **90**: 437-42

36. Dunn K, Wolf J, Dorfman D et al: Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol 2002; **40**: 1475-1478
37. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ et al: Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism. Lancet 1999; **353**: 190-5
38. Spannagl M, Havertake F, Reinauer H, Meijer P: The performance of quantitative D-dimer assays in laboratory routine. Blood Coagul Fibrin 2005; **16:** 439-443
39. Reber G, Bounameoux H, Perrier A, De Moerloose P: A new rapid point-of-care D-dimer enzyme-linked immunosorben assay (Stratus CS D-dimer) for the exclusion of venous thromboembolysm. Blood Coagul Fibrin 2004; **15:** 435-438
40. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V et al: Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000; **102**: 211-217
41. Kucher N, Goldhaber SZ: Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acut pulmonary embolism. Circulation 2003; **108**: 2191-2194
42. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regiment of urokinase in acut pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. J Am Coll Cardiol 1992; **20**: 24-30
43. Ozier Y, Dubourg O, Farcot JC et al: Circulatory failure in acut pulmonary embolism. Intens Care Med 1984; **10**: 91-7
44. Mercat A, Diehl JL, Meyer G et al: Hemodynamic effects of fluid loading in acut pulmonary mebolism. Crit Care Med 1999; **27**: 540-4
45. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D et al: Dobutamine. A hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. Crit Care Med 1985; **13**: 1009-12
46. Boulain T, Lanotte R et al: Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. Chest 1993; **104**: 300-2
47. Singer M, Webb A: Pulmonary embolism. Oxford hand book of critical care. 2004. P: 296
48. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R et al: Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. Intens Care Med 2001; **27:** 1481-1486
49. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM et al: Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. Lung 2006; **184** (1):1-5
50. A thromboembóliák megelőzése és kezelése. Magyar konszenzus nyilatkozat. Szerkesztő: Pfliegler György. Összeállítók: Magyar Thrombosis és Haemostaseologiai Társaság szakértői. Harmadik, javított, bővített kiadás 2006.
51. Goldhaber SZ: Thrombolysis in pulmonary embolism: A large-scale clinical trial is overdue. Circulation 2001; **104:** 2876-2878
52. Konstandinides S: The case for thrombolysis in acut major pulmonary embolism: hemodinamic benefits and beyond. Intens Care Med 2002; **28**: 1547-1551
53. British Thoracic Society guidelines for managements of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standrds of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. Thorax 2003; **58**: 470-484
54. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A et al: Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. Am J Cardiol 1998; **82**: 966-970

55. Dalla-Volta S, Palla A, Santilicandro A et al: PAIMS 2: alteplase combined with heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator italian multicenter study 2. J Am Coll Cardiol 1992; **20**: 520-6

56. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA et al: Comparison by contorolled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment if life-threatening pulmonary embolism. Brit Med J 1974; **1**: 343-7

57. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML et al: Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993; **341**: 507-11

58. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes Garcia M et al: Streptokinase and Heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. J Thromb Thrombolys 1995; **2**: 227-9

59. Martin M, Fiebach O: Short-term ultrahigh streptokinase treatment of chronic arterial occlusions and acute deep vein thromboses. Semin Thromb Hemost 1991; **17**: 21-37

60. Doerge H, Schoendube FA, Voss M et al: Surgical therapy of fulminant pulmonary embolism: early and late results. Thorac Cardiov Surg 1999; **47**: 9-13

61. Ulmann M, Hemmer W, Hannekum A: The urgent pulmonary embolectomy: Mec hanical resuscitation int he operating theatre determines the outcome. Thorac Cardiov Surg 1999; **47**: 5-8

62. Tadavarty SM, Castaneda-Zuniga W, Salamonwitz E et al: Kimray Greenfild vena cava filters: percutaeous introduction. Radiology 1984; **151**; 525-6

63. Thery C, Asseman P, Amrouni N et al: Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. Eur Heart J 1990; **11**: 334-41

64. Rogers FB, Strindberg G, Shackford SR et al: Five year follow-up of prophylactic vena cava filters in high-risk trauma patients. Arch Surg 1998; **133**: 406-11

65. Geffroy F, Furber A, L'Hosta P et al: Very long-term outcome of 68 vena cava filters implanted percutaneously. Arch Mal Coeur Vaiss 2002; **95**: 38-44

66. Asch MR: Initial experience in humans with a new retrievable inferior cava filter. Radiology 2002; **225**: 835-844

67. Barritt DW, Jordan SC: Clinical features of pulmonary embolism. Lancet 1961; **1**: 729-32

68. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR et al: The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1993; **119**: 871-81

69. The Columbus investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patient with venous thromboembolism. New Engl J Med 1997; **337**: 657-62

70. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acut pulmonary embolism. New Engl J Med 1997; **337**: 663-9

71. Couturaud F, Julian Ja, Kearon C: Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. Thromb Haemostasis 2001; **86**: 980-984

72. Warkentin TF, Levin MN, Hirsh J et al: Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. New Engl J Med 1995; **332**: 1330-5

73. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 1999; **340**: 901-7

74. Sass G: Haemostaseologia. Melania 2001. A haemostaseológia physiológiája. 3 fejezet. 7-64.

75. Sanders MV, Nieuwenhuys CMA, Feijge AH et al: The procoagulant effect of thrombin on fibrin(ogen)-bound platelets. Haemostasis 1998; **28**: 289-300

76. Collen D: The plasminogen (fibrinolytic) system. Thromb Haemostasis 1999; **82**: 259-270

77. Bernier M, Hearse DJ, Manning AS: Reperfusion-induced arrhythmias and oxygen-derived free radicals: Studies with „antifree radical" interventions and a free radical-generating system in the isolated perfused rat heart. Circ Res 1986; **58**: 331-340.

78. Ambrosio G, Becker LC, Hutchens GM et al: Reduction in experimental infarct size by recombinant human superoxide dismutase: Insights into the pathophysiology of reperfusion injury. Circulation 1986; **74**: 1424-33

79. Weiss SJ: Oxygen, ischemia, and inflammation. Acta Physiol Scand (Suppl) 1986; **548**: 9-37.

80. Zimmerman BJ, Granger DN: Reperfusion injury. Surg Clin N Am 1992; **72**: 65-83

81. Das DK Ed.: Pathophysiology of Reperfusion Injury. CRC Press Boca Raton Fl. 1993.

82. Bannister JV, Bellavite P, Serra MC et al.: An EPR study of the production of superoxide radicals by neutrophil NADPH oxidase. FEBS Lett 1982; **145**: 323-6

83. Dreyer WJ, Michael LH, West S et al: Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. Insights into time course, distribution, and mechanism of localization during early reperfusion. Circulation 1991; **84**: 400-11

84. Engler R, Covell JW: Granulocytes cause reperfusion ventricular dysfunction after 15 minutes ischemia in the dog. Circ Res 1987; **61**: 20-8

85. Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD et al: Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dogs. Am J Physiol 1986; **251**: 314-322

86. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M et al.: Free radicals and the heart. J Pharmacol Toxicol Methods 1993; **30**: 55-67

87. Harlan JM, Winn RK.: Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. Crit Care Med 2002; **30**: 214-219

88. Youker KA, Beirne J, Lee J et al.: Time- dependent loss of Mac-1 from infiltrating neutrophils in reperfused myocardium. J Immunol 2000; **164**: 2752-2758

89. Kurose I, Granger DN: Evidence implicating xantin oxidase and neutrophils in the reperfusion induced microvascular disfunction. Cellular, biochemical and molecular aspects of reperfusion injury. Ed.: Das DK: Ann NY Acad Sci 1994; **723**: 158-179

90. Stacey M, Lin HH, Hilyard KL et al.: Human epidermal growth factor (EGF) module-containing mucin-like hormone receptor 3 is a member of the EGF-TM7 family that recognizes a ligand on human macrophages and activated neutrophils. J Biol Chem 2001; **276**: 18863-18870

91. Kwakkenbos MJ, Kop EN, Stacey M et al.: The EGF-TM7 family: a postgenomic view. Immunogenetics 2004; **55**: 655-66

92. Brzostowski JA, Kimmel AR: Signaling at zero G: G-protein independent functions for 7-TM receptors. Trends Biochem Sci 2001; **26**: 291-297

93. Leemans JC, te Velde AA, Florquin S et al.: The epidermal growth factor-seven transmembrane (EGF-TM7) receptor CD97 is required for neutrophil migration and host defense. J Immunol 2004; **172** 1125-1131

94. Boulday G, Hamann J, Soulillou JP et al.: CD97-decay-accelerating factor interaction is not involved in leukocyte adhesion to endothelial cells. Transplantation 2002; **73**: 429-36

95. Ware JA, Heistad DD: Platelet-endothelium interactions. New Engl J Med. 1993; **328**: 628-635

96. Vincent JL, Yagushi A, Pradier O: Platelet function in sepsis. Crit Care Med 2002; **30**: 313-317

97. Von Hundelshausen P, Weber KS, Huo Y et al.: RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflammed and atherosclerotic endothelium. Circulation 2001; **103**: 1772-1777

98. Hawrylowicz CM, Howells GL, Feldmann M: Platelet-derived interleukin 1 induces human endothelial adhesion molecule expression and cytokine production. J Exp Med 1991; **174**: 785-790

99. Kirschenbaum LA, Aziz M et al: Influence of rheologic changes and platelet-neutrophil interactions on cell filtration in sepsis. Am J Resp Crit Care Med 2000; **161**: 1602-1607

100. Palabrica T, Lobb R, Furie BC et al: Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selection on adherent platelets. Nature 1992; **359**: 848-851

101. Hövers-Gürich HH, Schumacher K, Vazquez Jimenez JF et al. Cytokine balance in infants undergoing carciac operation. Ann Thorac Surg 2002; **73**: 601-609

102. Sors H, Pacouret G, Azarian R et al: Hemodinamic effect of bolus versus two hour infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. Chest 1994; **106**: 712-7

103. Theiss W, Baumann G, Klein G: Fibrinolytische Behandlung tiefer Venenthrombosen mit Streptokinase in ultrahoher Dosierung. Deut Med Wochenschr 1987; **112**: 668-674

104. Martin M: Indirecte meassurement of streptokinase concentration in the plasma of patients undergoing fibrinolytic treatment. Thromb Diath Haemorrh 1974; **33**: 633

105. Martin M: III Studies on activator formation in human plasma with streptokinase. Investigation of activator kinetics in undilated plasma in terms of urokinase equivalents. Thromb Diath Haemorrh 1976; **36**: 566

106. Martin M: Semiquantitative Plasminogenbestimmung mit Hilfe des Thrombelastographen. Eine Methode zur Kontrolle der streptokinase-Behandlung. Thromb Diath Haemorrh 1969; **22**: 121

107. Moser M., Nordt T, Peter K et al: Platelet function during and after thrombolytic therapy for acut myocardial infarction with reteplase, alteplase, or streptokinase. Circulation 1999; **100** (18): 1858-64

108. Gurbel PA, Serebruany VL, Shustov AR et al: Effect of reteplase and alteplase on platelet aggregation and major receptor expresion during the first 24 hours of acuta myocardial infarction treatment. GUSTO-III Investigators. J Am Coll Cardiol 1998; **31**: 1466-73

109. Korbut R, Gryglewski RJ: Platelets in fibrinolytic system. J Physiol Pharmacol 1995; **46**: 409-18

110. Agnelli G, Parise P: Bolus thrombolysis in venous thromboembolism. Chest 1992; **101** (4): 172-182

111. Rasmanis G, Vesterqvist O, Gréen K et al: Evidence of increased platelet activation after thrombolysis in patients with acut myocardial infarction. Br Heart J 1992; **68**: 374-6

112. Armstrong R, May JA et al: Factors that contribute to spontaneous platlet aggregation and streptokinase-inducated aggregation in whol blood. Thromb Haemostasis 1995; **73**: 297-303

113. Salvioni A, Perego GB et al: Platelet activity in the early stage of acut myocardial infarction: Relation to time of presentation, treatment with either tissue plasminogen activator or streptokinase and cyclooxygenase inhibition. J Thromb Thrombolys 1998; **5**: 65-71

114. Reilly PM, Schiller HJ et al: Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. Am J Surg 1991; **161**: 488-503

115. Ryrfeldt A, Bannenberg G, Moldeus P: Free radicals and lung disease. Brit Med Bull. 1993; **49**: 588-603.

116. Verma S, Fedak P, Weisel R et al: Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. Circulation 2002; **105**: 2332-2336

117. Dikshit M, Srivastava R, Srimal RC: Role of free radicals in pulmonary thromboembolism in mice. Thromb Res 1989; **55**: 549-57.

118. Dikshit M, Kumari R, Srimal RC: Effect of pulmonary thromboembolism on circulating neutrophils in mice. Thromb Res 1992; **66**: 133-9.

119. Souza-Costa DC, Zerbini T, Metzger IF et al: L-Arginine attenuates acute pulmonary embolism-induced oxidative stress and pulmonary hypertension. Nitric Oxide. 2005;**12**: 9-14.

120. Sárosi I, Mühl D, Tekeres M, Bogár L, Batthányi I, Horváth L, Nemessányi Z, Zámbó K: What to do in 1998? The urgent lifesaving non-surgical treatment of subtotal pulmonary embolism. XIII. World Congress of Cardiology. Copyright by Monduzzi Editor S.p.A.-Bologna (Italy): International Proceedings Division 1998; 1019-23

121. Sárosi I, Mühl D, Tekeres M, Debreceni G, Kónyi A et al: Életmentő thrombolysis- a kontraindikációk tükrében. Orv Hetil 1997; 138. **49**: 3105-3109

122. Mühl D, Sárosi I, Erményi Á, Molnár T, Tekeres M, Zámbó K: Systemic thrombolysis of extensive pulmonary embolism in the early postoperative period. Is it really a sever risc? Anasth Intensiv Notf 1999; **34**: 128

123. Sárosi I, Mühl D, Erményi Á, Zámbó K, Batthány I: Az acut masszív pulmonalis embólia intenzív osztályos kezelése. Medicina Thoracalis 2000; **53**: 51-54

124. Gabbasov ZA, Gavrilov IYu, Popov EG: The use of optical density fluctuations for determination of platelet concentration in stirred suspension. Platelets 1992; **3**: 281-282

125. Ohakawa HN, Okishi N, Yagi K: Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; **95**: 351-358

126. Sedlak J, Lindsay RH: Estimation of total protein-bound and non-protein sulphydryl groups in tissue with Ellman's reagent, Anal Biochem 1968; **25**: 192-205

127. Misra HP, Fridovich I: The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. J Biol Chem 1972; **27**: 3170-5

128. Le Gal G, Bounameaux H: Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. J Thromb Haemost 2004; **2**: 1244-1246

129. Yoshida S, Kohro S, Yamakage M et al: A case of suspected pulmonary thrombosis in a patient with reactive thrombocytemia who underwent liver subsegment ectomy. Masui 2003; **52**: 1320-1322

130. Sobieszczyk P, Fishbein MC, Goldhaber SZ: Acut pulmonary embolism. Don't ignore the platelet. Circulation 2002; **106**: 1748-1749

131. Lee C, Ferguson C: Best evidence topic report. Aspirin in the treatment of acute pulmonary embolism. Emerg Med J 2005; **22**: 365

132. Hoven MM, Snoep JD, Tamsma JT, Huisman MV: Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost 2006; **4**: 1470-1475

133. Baz R, Li L, Kottke Marchant K et al: The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and antracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2005; **80**: 1549-1551

134. Maillerdet L, Cohen AT: Aspirin in the prevention and treatment of venous thromboembolism: a rebuttal. J Thromb Haemost 2007; **5**: 212-214

135. Thabut G, Thabut D, Myers R et al: Thromolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2002; **40**:1660-1667

136. Agnelli G, Becattini C, Kirschtein T: Thromolysis versus heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcom-based meta-analysis. Arch Intern Med 2002; **162**:2537-2541

137. Liu P, Meneveau N, Schiele F et al: Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. Chinese Med J (Engl) 2002; **116**: 503-509

138. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G et al: Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation 2004; **110**: 744-749

139. Weltermann A, Eichinger S, Bialonczyk C et al: The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factos IX levels. J Thromb Haemost 2002; **1**: 28-32

140. Gurbel PA, Haves K, Bliden KP et al: The platelet-related effects of tenetecteplase versus alteplase versus reteplase. Blood Coagul Fibrin 2005; **16**(1):1-7

141. Serebruany VL, Malini AI et al: Effect of tenetecteplase versus alteplase on platelets during the first 3 hours of treatment for acute myocardial infarction: the Assesment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Agent (ASSENT-2) platelet substudy. Am Heart J 2003; **145**(4): 636-642

142. Alt E, Amann-Vesti BR, Mabl C et al: Platelet aggregation and blood rheology in severe septic shock: relation to the Sepsis related Organ failure assessment (SOFA) score. Clin Hemorheol Micro 2004; **30**: 107-115

143. Smulders YM: Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovasc Res 2000; **48**: 23-33.

144. Lualdi JC, Goldhaber SZ: Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. Am Heart J 1995; **130**: 1276-82.

145. Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, et al: Serum uric acid level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. Circ J 2002; **66**: 571-5

146. Utsonomiya T, Krausz MM, Levine L et al: Thromboxane mediation of cardiopulmonary effects of embolism. J Clin Invest 1982; **70**: 361-8.

147. Thomas DP, Tanabe G, Khan M et al: Humoral factors mediated by platelets in experimental pulmonary embolism. In Sasahara AA, Stein M, eds. Pulmonary embolic Disease New York, NY: Grune and Stratton 1965: 59-64

148. Babior BM: The enzymatic basis for O-.2 production by human neutrophils. Can J Physiol Pharm 1982; **60**: 1353-8.

149. Wagner JG, Roth RA: Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. Pharmacol Rev 2000; **52**: 349-74.

150. Albelda SM, Smith CW, Ward PA: Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J 1994; **8**: 504-12.

151. Dikshit M, Kumari R, Srimal RC: Effect of pulmonary thromboembolism on circulating neutrophils in mice. Thromb Res 1992; **66**: 133-9.

152. Kerner T, Ahlers O, Reschreiter H, et al: Adhesion molecules in different treatments of acute myocardial infarction. Crit Care 2001; **5**: 145-50.

8. Mellékletek

I. melléklet

Betegtájékoztató:

Ön alapbetegsége miatt a szervezet vénás rendszerének elzáródásában illetőleg ennek vagy egyéb megbetegedésnek a kapcsán kialakult tüdőverőér-rögösödésben (tüdőembólia) szenved. A betegség maga, különösen a várható, ismételt tüdő vérkeringését érintő, újabb elzáródások az életét veszélyeztetik. Amennyiben ezt a betegséget nem kezeljük 30%-os eséllyel várható halálozás, kezeléssel ez az arány 4-10%-ra csökkenthető. A kezeletlen betegeknél a jobb szív fél súlyos megterhelése jön létre, amely vizenyők keletkezéséhez vezet, fokozódó, eleinte csak terhelésre jelentkező nehézlégzést okoz. A betegség korszerű és elfogadott kezelése a vénásan adott gyógyszerekkel történő vérrögoldó eljárás, ennek eredményességét csak 24 óra elteltével tudjuk értékelni. Az eddig végzett vérrögoldó kezeléshez képest egy külföldön már 15 éve, a mi intézetünkben 8 éve bevezetett eljárást tudunk végezni, ennek a vérzéses szövődménye lényegesen kisebb. Az okát ennek mindeddig nem ismerjük és nem bizonyítottuk. Tájékoztatjuk arról, hogy vannak betegek, akiknél a vérrögoldó kezelést szakmai kizáró okok (fokozott agyvérzés veszélye, aktív gyomor-bélrendszeri vérzés, közelmúltban lezajlott nagy műtéti beavatkozás stb.), nem tudjuk elvégezni. Ezeket a betegeket is részletesen felvilágosítjuk, véralvadásgátló (heparin) kezelést és a panaszokat csökkentő egyéb gyógyszerek adását kezdjük. Ha ön ezek közé a betegek közé tartozik a vérmintákat összehasonlítás céljából hozzájárulásával szeretnénk levenni. Szeretnénk olyan vizsgálatba bevonni, amely a fenti kedvező eredmény pontos okának a kiderítésére hivatott. Meghatározott kérdőívek orvos segítségével történő kitöltését követően ugyanúgy, mint vizsgálaton kívül, laboratóriumi vizsgálatra mintákat veszünk. Az Ön esetében, amennyiben részvételével egyetért, a szokásos vérmintáknál többet nyerünk (valamennyi mintavétel esetén 8 köbcentiméterrel több), mert az alvadási paramétereit szeretnénk tanulmányozni. A vizsgálat miatt külön szúrást nem végzünk, a minták begyűjtését igyekeztünk az egyébként is esedékes vérvételekhez csatolni. Nem csak a vérrögoldás napján, hanem a többi ápolási napokon is elvégezzük ezeket a méréseket. A vizsgálattal járó kockázat semmivel nem nagyobb, mint az egyébként is 4 óránként végzett vérvételek okozta lehetséges szövődmény. Természetesen a betegségnek megfelelő vérrögoldó kezelést megkapja. A vizsgálat lezárása után az összegyűjtött adatokat összesítjük, és azokból a betegek személyi adatainak felfedése nélkül eredményeket teszünk közzé előadásokon illetve szakmai folyóiratokban. A klinikai vizsgálat szakmai megalapozottságát, a betegek jogainak érvényesülését és mérésekkel kapcsolatos etikus magatartási normák teljesülését a Regionális Orvosetikai Bizottság ellenőrizte és rendben lévőnek találta. Ha bármilyen, kérdése van a vizsgálattal kapcsolatosan, ezt a beleegyezés előtt és azt követően felteheti, és a vizsgálatot végzőknek kötelessége kimerítő válasszal szolgálni. Ha úgy dönt, hogy nem kíván a vizsgálatban részt venni, ezzel az Ön kezelésének minősége nem változik. Ha a vizsgálat közben visszavonja a beleegyező nyilatkozatát, ezt bármikor - minden hátrányos következmény nélkül - megteheti. A betegek független képviselője: Dr. Debreceni Gábor egyetemi tanársegéd, aki a következő telefonszámokon érhető el: 72/536000, mellékállomás: 1812/1431. További kérdéssel forduljon a vizsgálatot végző orvoshoz: Dr. Mühl Diana egyetemi adjunktushoz a PTE ÁOK Anaesthesiológiai és Intenzív Therápiás Intézetben, 7624 Pécs, Ifjúság út 13, telefon: 72/536000, mellékállomás: 6440

II. melléklet

ÍRÁSOS BELEEGYEZŐ NYILATKOZAT

Életveszélyes vénás thromboemboliás syndromák thrombolyticus kezelését követő coagulopathiák és oxidatív stressz pathológiai szerepe című klinikai vizsgálathoz

A „Betegtájékoztató" áttanulmányozása és a további felvilágosítások után beleegyezem, hogy bevonjanak a fenti vizsgálat elvégzésébe.

A tanulmányban való részvételt önként vállalom, ezért semmiféle ellenszolgáltatással nem tartozom, illetve ellenszolgáltatást nem kérek. E nyilatkozatomat bármikor indoklás nélkül visszavonhatom. Tudomásul veszem, hogy a nyilatkozatom visszavonása esetén a megkezdett kezeléseket tovább folytatják, azonban az elvégzett vizsgálatokból származó adatok nem kerülnek semmiféle feldolgozásra.

Pécs, 200l..... ……....n (a beteg tölti ki.)

..... … …….

a beteg neve a beteg aláírása

A beteg lakcíme: …….

A beteg telefonszáma:…….

Tájékoztatást végző orvos:……

Tanúk: .....….. …….....

III. melléklet

Vénás thromboemboliás syndromában szenvedő betegek kérdőíve

Név: **Született:**
Felvétel:
Feltételezett betegség kezdet:
Ismert-e az alábbi betegségek valamelyike?

Tüdőbetegsége
Alsó végtagot érintő visszérbetegsége
Urológiai (prosztata) betegsége
Nőgyógyászati betegsége
Emelkedett vérsűrűsége
Véralvadási zavar
Daganatos betegség
Magas vérnyomás
Keringési elégtelenség
Ritmuszavar
Végtagi verőérbetegség
Agyi keringészavar
Vesebetegség
Cukorbetegség
Ha igen: diétás tablettás inzulinos

Volt-e a: szívinfarctusa **Ha igen, mikor?**
b: végtagi érműtéte
c: tüdőembóliája
d: mélyvénás trombózisa
e: hasi vagy egyéb műtéte
f: balesete

Szokott lenni mellkasi szúró-nyomó fájdalma? Ha igen, mióta?
Szokott-e fulladni terhelésre?
Szokott lenni ritmuszavar érzete?
Volt-e az elmúlt időszakban mozgásában korlátozva?
Volt eszméletvesztése, hirtelen megszédülése?
Dohányzik?
Volt-e a családban vérrögképződéses (tüdőembólia, mélyvénás trombózis) megbetegedés?
Ha igen: mióta?
Szedi-e az alábbi gyógyszerek közül valamelyiket rendszeresen? Ha igen mit?
-fogamzásgátló
-fájdalomcsillapító
-vízhajtó
-véralvadást befolyásoló szerek (Syncumar, Aspirin, Tic1id, SP 54)
Kapott-e antikoaguláns kezelést (perioperatív vagy posztoperatív tromboembólia esetén)? (dokumentációból)
Kapott-e dextrán készítményt?
Volt-e a családban vérrögképződéses (tüdőembólia, mélyvénás trombózis) megbetegedés?
Testsúly:
Testmagasság: Body mass index:

Diagnosztikus eljárások (orvos tölti ki) Eredmény:

Perfúziós tüdőscintigraphia Össz. tüdőperfúziós kiesés%:
Lokalizáció

MRTG

Kismedencei, alsó végtagi UH Elzáródás helye:

Spirál CT Elzáródás helye:

Echocardiographia jobb kamra nyomás Tricusp. flow.:
jobb kamra hypo-akinesis D-jel:

SAPS II pontszámok:

Kor	
HR	
RR syst.	
Temp.	
PaO_2/FiO_2	
Diuresis	
CN	
Fvs	
Kor	
Na	
HCO_3	
Bi	
GCS	
Krónikus bet.	
Felvétel oka	
Öszz.	

Dátum:

IV. melléklet

Demográfiai adatok

Csoport: UH-SK rt-PA Kontroll

Név		**Rizikó**	
Kor		**SAPS**	
Dátum		**Ritmuszavar**	
Felvétel ideje		**ECHO**	
Sorszám		**Perf.szcintig.**	
Diagnózis		**Spirál-CT**	
VTS helye		**AVT UH**	
Transzfúzió		**Plazma**	

Kezelés alatti adatok

	Bevétel	**4.óra**	**8.óra**	**12.óra**	**16.óra**	**20.óra**	**24.óra**	**36.óra**	**48.óra**	**Extra**
Dátum										
Időpont										
FiO_2										
PaO_2										
SaO_2										
MAP										
CVP										
Fvs										
Monocita										
Vvs										
Tct										
Hgb										
Htc										
Ptr										
APTI										
TI										
Fibrinogén										
Tct aggr.										
PCT										
CRP										
Trop. I										
D-dimer										
Szabadgyök										
Vérzés										
Inotrop										
Egyéb										

TL utáni adatok

	3.nap	4.nap	5.nap	6.nap	28.nap
Dátum					
Időpont					
FiO_2					
PaO_2					
SaO_2					
MAP					
CVP					
Fvs					
Monocita					
Vvs					
Tct					
Hgb					
Htc					
Ptr					
APTI					
TI					
Fibrinogén					
Tct agg.					
PCT					
CRP					
Trop. I					
D-dimer					
Szabadgyök					
Vérzés					
Inotrop					
Egyéb					

V. melléklet

HEPARIN ADJUSTMENT NOMOGRAM

For a mean control aPTT of 26 – 36 seconds
Highest reportable aPTT > 200 seconds

500 units/ml of heparin

Goal of therapy = therapeutic aPTT of 50 – 70 seconds

aPTT (seconds)	Bolus Dose (U)	Stop Infusion (minutes)	Rate Change (ml/hour)	Repeat aPTT
<40	3000	0	+0.2 ml/hour	6 hours
40-49	0	0	+0.1 ml/hour	6hours
50-70	0	0	0 (no change)	12-24 hours
71-85	0	0	- 0.1 ml/hour	6 hours
86-100	0	30	- 0.2 ml/hour	6 hours
101-150	0	60	- 0.3 ml/hour	6 hours
151-200	0	60	- 0.6 ml/hour	6 hours
>200	0	60	- 0.8 ml/hour	6 hours

* The bolus dose in this chart is based on a heparin concentration of 1000 units/ml
* The infusion is based on a heparin concentration of 500 units/ml

A.200/500/DC 36005

9. A szerző publikációi

9.1 A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi Impact factor:

Közlemények:

Mühl D, Sárosi I, Udvaros E: Nagykiterjedésű tüdőembólia tünetei, diagnosztikája és sürgősségi ellátása. *M Mentésü* XXIV. évf 2004; **1**: 23-31.

Mühl D, Füredi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogár L, Borsiczki B, Gasz B, Rőth E, Lantos J: Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolys* 2006; **22**(3):221-8 **1,155**

Mühl D, Füredi R, Gecse K, Ghosh S, Falusi B, Bogár L, Rőth E, Lantos J: The time course of platelet aggregation during thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrin* (kiadás alatt, referencia szám: MBC200305) **1,370** (2006)

Mühl D: A keringés betegségei: Pulmonalis embolia 4.4.3 fejezet. *Aneszteziológia és intenzív terápia. Medicina Könyvkiadó Zrt.* 2007 (Könyvfejezet. Kiadás alatt)

Sárosi I, **Mühl D**, Battyányi I, Horváth L, Nemessányi Z: Subtotalis pulmonalis embóliás betegünk ultranagy-dózisú thrombolyticus kezelése. *Aneszteziol Intenz Ter* 1994; **2**: 97-103

Sárosi I, Bogár L, Tekeres M, **Mühl D**, Kéri Gy, Battyányi I, Horváth L: A pulmonalis embóliák felosztása az érelzáródások száma, a perfúziós defektusok nagysága és a klinikai kép kialakulása alapján. *Aneszteziol Intenz Ter* 1995; **25** (1**)**: 7-15

Sárosi I, Bogár L, **Mühl D**, Battyányi I, Horváth L, Nemessányi Z: Klinikai halálhoz vezető nagykiterjedésű tüdőembóliák kezelése. *Orv Hetil* 1995; 136. **20**: 1049-1054

Sárosi I, **Mühl D**, Bogár L, Battyányi I, Horváth L, Nemessányi Z: Nagykiterjedésű tüdőembóliák kezelési lehetőségei, mint a Trendelenburg-műtét alternatívái. *Orv Hetil* 1995; 136. **47**: 2553-59

Sárosi I, **Mühl D**, Tekeres M, Debreceni G, Kónyi A, Szabó A, Farkasfalvi K, Battyány I, Horváth L: Életmentő thrombolysis - a kontraindikációk tükrében. *Orv Hetil* 1997;138. **49**: 3105-3109

Sárosi I, **Mühl D**, Tekeres M, Bogár L, Battyány I, Horváth L, Nemessányi Z, Zámbó K: What to do in 1998? The urgent lifesaving non-surgical treatment of subtotal pulmonary embolism. *XIII. World Congress of Cardiology.* Copyright by Monduzzi Editor S.p.A.-Bologna (Italy): International Proceedings Division 1998; 1019-1023

Sárosi I, **Mühl D**, Erményi Á, Zámbó K, Batthány I: Az acut masszív pulmonalis embólia intenzív osztályos kezelése. *Medicina Thoracalis* 2000; **53**: 51-54.

2,525

Témához kapcsolódó citálható absztraktok:

Sárosi I, **Mühl D**, Battyányi I, Horváth L: Nagykiterjedésű pulmonalis embóliák acut kezelése és localis thrombolysise. *Aneszteziol Intenz Ter* 1992; Előadáskivonatok: 21

Sárosi I, Bogár L, **Mühl D,** Battyányi I, Horváth L, Nemessányi Z: Short-term ultrahigh dose thrombolytic treatment in 7 patients with subtotal pulmonary-embolism. *Thromb Haemostasis* 1995; **73**(6): 1107

4,582(1997)

Mühl D, Sárosi I, Erményi Á, Molnár T, Tekeres M, Zámbó K: Systemic thrombolysis of extensive pulmonary embolism in the early postoperative period. Is it really a severe risk? *Anasth Intensiv Notf* 1999; **34** (Suppl:2) 128

0,473

Mühl D, Sárosi I, Erményi Á, Zámbó K: Subtotalis tüdőembólia differenciáldiagnosztikai problémái-tanulságos esetek intézetünkben. *Aneszteziol Intenz Ter* 2000; Előadás-kivonatok: 32

Mühl D, Sárosi I, Heigl P, Zámbó K: Diagnostical problems in subtotal pulmonary embolism- interesting case reports. *Anaesth Intens Care: The Emerging Discipline, 2001. Suppl. W11, 23.* 0,843

Mühl D, Sárosi I, Heigl P, Zámbó K: Diagnostical problems in subtotal pulmonary embolism- interesting case reports. International Symposium on Progress in Cardiovascular Diseases (Italian Federation of Cardiology), 2001. *Book of Abstracts:* 61

Mühl D, Sárosi I, Nagy K., Bogár L: Halálhoz vezető tüdőembólia-sikeres reanimáció ultrahigh dózisú streptokinase adásával. Magyar Kardiológusok Társasága és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság kardiopulmonalis munkacsoportjának tudományos ülése, 2002. *Előadás kivonatok*: 24

Mühl D, Nagy K, Füredi R, Szabó P: Összefügg-e a thrombocyta (TCT) funkciók és a haemostaseológiai paraméterek változása a vérzéses szövődmények gyakoriságával tüdőembólia vérrögoldó kezelésében? A Magyar Kardiológus Társaság és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kardiopulmonalis Ülése, Kiskunhalas, 2003. *Összefoglalók*: 13

Mühl D, Füredi R, Szabó P: Thrombocyta (TCT) funkciók és hemostaseológiai paraméterek változása ultra-high dózisú streptokinase (UH-SK) kezelésében. *Aneszteziol Intenz Ter* **33**, 2003; Suppl: 1, 27-28.

Lantos J, **Mühl D,** Gasz B, Borsiczky B, Bogár L, Rőth E: Oxidative Stress and Leukocyte Activation Following Thrombolysis in Pulmonary Embolism. *Eur Surg Res* 2004; **36** (Suppl 1): 134 0,903

Mühl D, Füredi R, Lantos J, Gasz B Borsiczky B, Rőth E, Bogár L: Oxidatív stressz a subtotalis pulmonalis embólia (PE) thrombolyticus kezelése során. *Cardiol Hung* 2004; Suppl: C, 34: C83

Füredi R, **Mühl D,** Szabó P, Bogár L: Thrombocyta (TCT) funkciók változása subtotalis pulmonalis embólia thrombolyticus kezelésekor. *Cardiol Hung* 2004; Suppl: C, 34: C67

Mühl D, Lantos J, Füredi R, Szabó P, Gasz B: A subtotalis pulmonalis embólia (PE) thrombolyticus kezelése és az oxidatív stressz. *Aneszteziol Intenz Ter* **34**, 2004; Suppl: 2, 32

Füredi R, **Mühl D,** Szabó P, Bogár L: Rögoldó kezelés hatása a thrombocyta (TCT) funkciókra masszív tüdőembóliában. *Aneszteziol Intenz Ter* **34**, 2004; Suppl: 2, 43.

Füredi R, **Mühl D,** Lantos J, Gasz B, Rőth E, Bogár L: Pulmonary embolysm (PE), thrombolysis and oxidative stress. Rudolf Kucher Lecture 4th International Danube Symposium Austrian Internat. Congr., *Anaesth Intens Care News*, 2004 (Suppl 2); **54**: 84 (best of abstarcts) 0,843

Mühl D, Füredi R, Szabó P, Bogár L: How does platelet function (PF) alterate during thrombolysis? Rudolf Kucher Lecture 4th International Danube Symposium Austrian Internat. Congr., *Anaesth Intens Care News*, 2004 (Suppl 2); **54**: 86
0,843

Lantos J, **Mühl D**, Füredi R, Gasz B, Borsiczky B, Bogár L, Rőth E: Pulmonalis embólia trombolízisét kísérő oxidatív stressz és leukocita aktiváció vizsgálata. *Érbetegségek,* 2005 (Suppl 1): 6

Lantos J, **Mühl D,** Gasz B, Borsiczky B, Füredi R, Bogár Lajos, Rőth E: Leukocita gyulladásos markerek változása pulmonális embólia trombolítikus kezelése során. *Cardiol Hung* 2005; Suppl: A, 35: A88

Mühl D, Füredi R, Gecse K, Cristofari J, Lantos J: Thrombolytikumok hatása a thrombocyta funkciókra masszív pulmonalis embóliában. *Cardiol Hung* 2005; Suppl: A, 35: A89

Füredi R, **Mühl D**, Lantos J Gasz B, Bogár L, Rőth E: A pulmonalis embólia trombolitikus kezelésére adott szisztémás gyulladásos válasz a leukocita aktiváció tükrében. *Aneszteziol Intenz Ter* **35**, 2002; Suppl: 2, 14

Mühl D, Füredi R, Gecse K, Bogár L, Gasz B, Lantos J: Hogyan változik a thrombocyta aggregatio és a fibrinogen szint különböző thrombolytikumok hatására pulmonalis embóliában? *Aneszteziol Intenz Ter* **35**, 2002; Suppl: 2, 14-15

Gecse K, **Mühl D**, Cristofari J, Bogár L, Füredi R, Lantos J: Masszív pulmonalis embólia streptokinase és alteplase kezelésének hatására bekövetkező thrombocyta aggregatio változás. *Cardiol Hung* 2006; Suppl: A, 36: A37

Cristofari J, **Mühl D**, Gecse K, Füredi R, Lantos J: Masszív pulmonalis embólia streptase és alteplase kezelése és az oxidatív stressz. *Cardiol Hung* 2006; Suppl: A, 36: A34

Lantos J, Csontos C, **Mühl D**, Kürthy M, Bogár E, Rőth E: Monitoring of phagocyte function during treatment of critically ill patients: respiratory burst and adhesion molecule expression. 2nd European workshop on the analysis of the phagocyte functions, Krtiny, Czech Republic 2006. 06. 15-17. *Book of Abstracts* : 14

Mühl D, Füredi R, Gecse K, Bogár L, Lantos J: Platelet function (PF) and thrombolytics in massive pulmonary embolism (PE). 4th International Meeting on Intensive Cardiac Care, Tel Aviv, Israel, *Book of Abstracts*: 87 (P041) (http://www.cardiac–care2005.com)

Füredi R, **Mühl D,** Cristofari J, Gasz B, Lantos J: Leukocyta inflammation markers during reperfusion due to thrombolysis off pulmonary embolism (PE). 4th International Meeting on Intensive Cardiac Care, Tel Aviv, Israel, *Book of Abstracts*: 88 (P042) (http://www.cardiac–care2005.com)

8,487

9.2 A szerző egyéb publikációi Impact factor:

Mühl D, Kosztolányi Gy: Hajlamosító tényezők obstructiv bronchitisben. *Gyermekgyógyászat* 1984; **35**: 295-300.

Mühl D, Farkasfalvi K: Az agyhalál orvosi, etikai és jogi kérdései. *Orv Hetil* 1994; 135. **7**: 383-384.

Mühl D, Farkasfalvi K: A Landeskrankenhaus Graz, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikáján folytatott neuroanesztéziai gyakorlat. *Orv Hetil* 1994; 135. **13**: 717-719

Mühl D, Schwarz G, List W: A kiváltott agyi potenciál vizsgálata: újabb diagnosticus lehetőség az intenzív therápiában (esetismertetés). *Aneszteziol Intenz Ter* 1995; **2**: 69-74

Mühl D, Sárosi I, Kónyi A, Csontos Cs, Bogár L: Ondansetron (Zofran) alkalmazása acut myocardialis infarctust kísérő hányinger és hányás kezelésében illetve prevenciójában. *Gyógyszereink* 1998; **3**: 3-8

Sárosi I, Debreceni G, **Mühl D**, Kónyi A, Bogár L, Tekers M, Tóth K, Habon T, Czopf L, Zámbó K, Schmidt E: A verapamil és bisoprolol összehasonlító vizsgálata szívinfarctuson átesett betegek szekunder prevenciójában. *Orv Hetil* 1997; 138. **31**: 1939-1944

Sárosi I, Debreceni G, **Mühl D**, Kónyi A, Bogár L, Tekeres M, Tóth K, Habon T, Czopf L, Zámbó K, Schmidt E: Comperative assesment of verapamil and bisoprolol in the secondary prevencion of myocardial infarction. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; (11. Suppl.) **2**: 384

1,098

Kőszegi T, Kéri Gy, Molnár Zs, **Mühl D**, Nagy Á: Szisztémás fertőzés monitorozása a szérum procalcitonin szint és a keringő kismolekulasúlyú fehérjék analízisével. *Focus Med* 2000; **II. 1-2**: 38-43

Rónai A, Olasz L, **Mühl D:** Odontogén fertőzés foghúzás után kialakult halálos szövődménye egy kezeletlen diabeteses betegben (Esetismertetés). *Fogorv Szle* 2001: 27-31.

Vidra T., Szomor Á., Battyány I., **Mühl D.**, Losonczy H: Congenitalis vena cava inferior malformatio és thrombosisra hajlamosító tényezők kombinált megjelenése fiatal férfi mélyvénás thrombosisában. *Orv Hetil* 2003; 144 évf, **46:** 2283-2286.

Szlovák Dóra, **Mühl Diana:** Perioperatív myocardium ischaemia vizsgálata Holter-EKG monitorral. *Aneszteziol Intenz Ter* 2005; 35. **1**: 3-11.

Kenyeres P, Juricskai I, Tarsoly P, Kesmarky G, **Mühl D**, Tóth K, Bogár L: Low hematocrit per blood viscosity ratio as a mortality risk factor in coronary heart disease. *Clin Hemorheol Micro* 2007; (közlésre elfogadva) 1,242 (2006)

2,340

Könyvfejezetek:

Mühl D: Cardiogen shock. Melania Könyvkiadó Kft. Budapest, *Tabularium therapiae intensivae* 2002. 60-65

Mühl D: Transzplantációs folyadékterápia – aneszteziológiai vonatkozások. A folyadék- és elektrolitháztartás zavarai: új felismerések és terápiás konzekvenciák. (VII. Hortobágyi Szimpózium 2003. április 24-26). *Bibliomed* 2004. 46-56.

Mühl D: A keringés betegségei: Acut myocardialis infarctus, cardiogen shock. 4.4.1 fejezet, A szív ingerületképzési és- vezetési zavarai 4.4.2 fejezet. Aneszteziológia és intenzív terápia. *Medicina Könyvkiadó Zrt* 2007. (Két könyvfejezet. Kiadás alatt)

Nem az értekezéssel kapcsolatos citálható absztraktok:

Mühl D, Szalai F, Nyárádi J, Brolly M: Mikrotraumatológiai műtétek anesztéziája. *Aneszteziol Intenz Ter* 1990; Suppl. (előadáskivonatok), 23

Mühl D, Sárosi I, Gál J, Tekeres M: Az időskori szívinfarktus incidenciája és jellegzetessége intézetünk beteganyagában. *Cardiol Hung* 1994. Abstract könyv, 10

Mühl D, Schwarz G. (Pécs-Graz): A kiváltott agyi potenciál vizsgálata: újabb diagnosticus lehetőség az intenzív terápiában (esetismertetés). *Aneszteziol Intenz Ter* 1994; Abstract, 43

Mühl D, Márton S, Sárosi I: Ondansetron adása az akut miokardiális infarctusban jelentkezõ hányinger, hányás prevenciója és kezelése céljából. Fiatal Aneszteziológusok II. Országos Találkozója, Gyula 1995; Absztrakt – gyűjtemény: 27

Mühl D, Kónyi A, Sárosi I, Bogár L, Tekeres M: Ondansetron administration for prevention and treatment of nausea and vomiting in acute myocardial myocardial infarction. Austrian Internat. Congr., Wien, *Acta Anaesth Scand* 109**,** 1996; **40**: 234.

1,435

Szélig L, **Mühl D**, Sárosi I, Tekeres M: Hypothyreoticus crisis, intenzív ellátást igénylő endocrin coma (esetismertetés). *Aneszteziol Intenz Ter* 1998; Suppl. (előadáskivonatok), 37

Mühl D, Szlovák D: Perioperatív myocardium ischaemia vizsgálata Holter-EKG monitorral *Cardiol Hung* 2003; Suppl: 2, 33: A25

Szlovák D, **Mühl D:** Perioperatív szövődmények monitorozása Holter-monitorral – fókuszban az etiológiai faktorok. *Anesztezíol Intenz Ter* **33**, 2003; Suppl: 1, 15.

Mühl D: Korai célvezérelt terápia-ScvO2 folyamatos monitorozásának jelentősége a klinikumban. PiCCO Klub Tudományos Ülése Budapest, 2005, Előadás összefoglaló: 1-3

Szlovák D, Szaló G, Hermesz G, **Mühl D:** Perioperatív kardiális események a rizikó stratifikáció tükrében – összehasonlító analízis Holter-EKG-val. *Anesztezíol Intenz Ter* **36**, 2006; Suppl: 1, 23

Mühl D: Szerinted szükség van rutinszerű ulcus profilaxisra? M A I T T Dél-Dunántúli Szekció VIII. Kongresszusa, Tihany, 2006. 11. 2-4. *CD-elektrónikus összefoglaló*

R Furedi, **D Mühl**, T Kiss, J Cristofari, K Gecse, E Roth, J Lantos: Predictive role of oxidative stress in sepsis and multiple organ failure. European Society of Intensive Care Medicine *Intens Care Med* **32,** 2006; Suppl: 1, 126 (0476) 4,406

5,841

Kumulatív impact factor: 19,193

10. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Sárosi István Tanár Úrnak, aki közös munkánk során a szubmasszív/masszív pulmonális embóliás betegek kezelése és vizsgálata iránt érdeklődésemet felkeltette valamint Prof. Dr. Tekeres Miklósnak, egykori főnökömnek, aki mindig inspirált a tudományos munka irányába és mindenben támogatott. Intézetünk valamennyi orvos és nővér, asszisztens dolgozójának, mivel segítségük nélkül ez a dolgozat nem készülhetett volna el.

Külön köszönet programvezetőmnek, a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet vezetőjének, Prof. Dr. Rőth Erzsébetnek, aki mint tudományos támogatóm a kutatómunkám oxidatív stressz részében igen sok segítséget adott. Külön hálával tartozom témavezetőimnek: Dr. Lantos Jánosnak és Prof. Dr. Bogár Lajosnak technikai és a kutatásban nyújtott fáradhatatlan segítségükért, bíztatásukért.

Köszönettel tartozom a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet további dolgozóinak: Fajtik Csillának, aki felvállalta a hétvégén, éjjel érkező betegek mintáinak vizsgálati előkészítését, Dr. Gasz Balázsnak, Dr. Borsicky Balázsnak.

Kiemelten szeretném megköszönni volt tudományos diákkörös hallgatóim lelkes segítségét Dr. Füredi Rékának, Dr. Cristofari Juliának és Dr. Gecse Krisztiánnak.

Hálával tartozom Dr. Ghosh Subhamay kollégámnak angol nyelvű publikációim kiváló korrekciójáért, Dr. Lantos Jánosnak és Dr. Tóth Ildikónak a statisztikai analízisek során nyújtott segítségéért.

Vizsgálatunkat az OTKA (Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok) elfogadta és támogatta (T038035, K060227), ezzel lehetővé tette anyagi szempontból is a költséges vizsgálatok elvégzését.