

A szepszis és a többszervi elégtelenség biokémiai és klinikai jeleinek vizsgálata kritikus állapotú betegeknél

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Szakmány Tamás

PTE ÁOK, Klinikai Kémiai Intézet

Programvezető: Dr. Kellermayer Miklós (PTE ÁOK, Klinikai Kémiai Intézet)

Témavezető: Dr. Molnár Zsolt (PTE ÁOK Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet)
Dr. Kőszegi Tamás (PTE ÁOK, Klinikai Kémiai Intézet)

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

2003

Mottó

**„Az ismeret, a gondolkodás gyermeke,
a gondolkodás, a cselekvésé.”**

(Benjamin Disraeli)

Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK.....	3
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
I. A GYULLADÁSOS VÁLASZ MONITORIZÁLÁSI ÉS BEFOLYÁSOLÁSI LEHETŐSÉGEI	7
1. BEVEZETÉS	7
1.1 Definíciók.....	9
1.1.1 Infekció.....	9
1.1.2 Bakterémia.....	9
1.1.3 SIRS	10
1.1.4 Szepszis	10
1.1.5 Több szervi elégtelenség	11
1.2 A gyulladás mediátorai és markerei	13
1.2.1. Cytokinek, nuclearis factor κ B (NF κ B)	13
1.2.2 C-reaktív protein.....	16
1.2.3 Procalcitonin.....	17
1.2.4 Microalbuminuria.....	21
1.2.5 Oxigén szabadgyökök és szerepük a több szervi elégtelenség kialakulásában.....	24
1.3 Antioxidáns rendszerek	26
1.3.1 Exogén antioxidáns terápia	28
1.3.2 N-acetilcisztein.....	28
1.4 Célkitűzések	30
2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	31
2.1 Betegek.....	31
2.1.1.Gyulladásos válasz monitorizálása.....	31
2.1.2 NAC terápia hatásának vizsgálata.....	31
2.2 Pontrendszerek	32
2.2.1 Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II.....	32
2.2.2 Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)	33
2.3 Beavatkozások.....	34
2.3.1. Mintagyűjtés.....	34
2.3.2. Laboratóriumi vizsgálatok.....	34
2.4. Statisztikai módszerek.....	37
3. EREDMÉNYEK	38
3.1. A gyulladásos válasz monitorizálása, a kimenetel előrejelzése	38
3.1.1. Demográfiai adatok	38
3.1.2. Klinikai paraméterek	39
3.1.3. A gyulladásos válasz markerei	41
3.1.4. A mortalitás előrejelzése	43
3.1.5. Megbeszélés	45
3.1.6. Konklúzió	50
3.2. A profilaktikus N-acetilcisztein terápia hatása a posztoperatív szervdiszfunkcióra és a gyulladásos válaszra.....	51
3.2.1. Betegek.....	51
3.2.3. Az NAC hatása a gyulladásos markerekre	57
3.2.4. Megbeszélés	57
3.2.5. Konklúzió	63

II. A SZEPTIKUS SOKK ÉS A LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG ÚJ MONITOROZÁSI ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI	64
4. BEVEZETÉS.....	64
5. MÓDSZEREK	66
6. EREDMÉNYEK	69
6.1. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szeptikus sokkban.....	69
6.1.1. Megbeszélés	73
6.1.2. Konklúzió	76
6.2. Az extravascularis tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknel.....	77
6.2.1. Megbeszélés	82
6.2.2. Konklúzió	86
7. A FŐ EREDMÉNYEK ÖSSZEGZÉSE	87
7.1. Gyulladásos markerek, a kimenetel előrejelzése.....	87
7.2. A profilaktikus N-acetilcisztein terápia hatásai.....	87
7.3. A microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában	88
7.4. Az EVLW és az oxigenizáció kapcsolata ARDS-ben.....	88
8. BEFEJEZŐ GONDOLATOK.....	89
9. REFERENCIÁK.....	91
10. PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA	109
10.1. A témában megjelent közlemények listája.....	109
10.2. A témában megjelent absztraktok listája.....	111
10.3. A témában tartott fontosabb előadások listája.....	112
10.4. Elbírálás alatt lévő közlemények listája	115
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	116

Rövidítések jegyzéke

A szokásosan használt rövidítéseken kívül a következő formulák találhatóak a szövegben:

ACCP/SCCM-	American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine
ALI	- Akut tüdőszérülés
ARDS	- Akut respiratorikus distress szindróma
AUC	- Görbe alatti terület (Area Under the Curve)
CI	- Keringési perctérfogat (Cardiac Index)
CRP	- C-reaktív protein
CVP	- Centrális vénás nyomás
EVLW	- Extravasculáris tüdővíz
IFN	- Interferon
IL	- Interleukin
ITBV	- Intratorakális vérvolumen
ITO	- Intenzív terápiás osztály
LIS	- Lung Injury Score
MAP	- Artériás középnyomás (Mean Arterial Pressure)
M:Cr	- Microalbumin: Creatinin koncentráció arány – Microalbuminuria
MODS	- Multiple Organ Dysfunction Score
MOF	- Többszervi elégtelenség (Multiple Organ Failure)
NAC	- N-acetilcisztein
PaO ₂ /FiO ₂	- Artériás oxigéntenzió és belégzett oxigén koncentráció hányadosa

PAWP	-	Pulmonaris artériás éknyomás (Pulmonary Arterial Wedge Pressure)
PCT	-	Procalcitonin
PEEP	-	Kilégzésvégi pozitív nyomás (Positive End Expiratory Pressure)
SAPS II	-	Simplified Acute Physiology Score II
SIRS	-	Szisztémás gyulladásos válasz szindróma (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SVRI	-	Szisztémás vascularis rezisztencia index
TNF	-	Tumor necrosis factor

I. A gyulladásos válasz monitorizálási és befolyásolási lehetőségei

1. Bevezetés

Az intenzív terápia egyik legnagyobb problémájának napjainkban a szisztémás gyulladásos válasz illetve a szepszis talaján kialakuló többszervi elégtelenség tekinthető (Beal, 1994). Komplikáló tényező azonban, hogy a folyamatot elindító, a szervezetet károsító behatás és az intenzív osztályra történő felvétel között eltelt idő gyakran ismeretlen. Az elektív műtétként, tumor miatt végzett kiterjedt hasi műtétek, pl. nyelőcsőeltávolítás, gyomorrezekció, pancreasrezekció ismert mortalitású és morbiditású beavatkozások (Svanes K és *mtsai.*, 1995). A nagykiterjedésű műtétek során az amúgy is legyengült immunrendszerű betegek – immunszuprimáltak, tumoros megbetegedésben, HIV fertőzésben szenvedők – fokozott veszélynek vannak kitéve. A posztoperatív szakban a szövődmények leggyakrabban a szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) és a többszervi elégtelenség (MOF) képében manifesztálódnak (Whooley és *mtsai.*, 2001, Bennett-Guerrero és *mtsai.*, 2001).

Az utóbbi évtizedek technikai fejlődésének és az új antibiotikumok megjelenésének dacára a szepszissel és MOF-el járó mintegy 20-30 %-os mortalitás mit sem változott. Mi több, a MOF-höz társuló mortalitás napjainkban is 85-100 %-os, ha 3 vagy annál több szerv válik elégtelenné (Marshall és *mtsai.*, 1995). A kórképek kezelése súlyos gondot jelent, hiszen a rossz prognózisú betegek ápolása nagy lelki terhet és felelősséget ró az orvosokra és nővérekre. A magas költségek, lévén, hogy az intenzív osztályok költségvetésének körülbelül 50%-a e betegekre fordítódik, finanszírozási problémát jelentenek, és társadalmi feszültséget szíthatnak (ACCP/SCCM, 1992).

Éppen ezért a cél olyan, a korai felismerést elősegítő markerek megtalálása, melyek erős prediktív értékkel rendelkeznek a SIRS-et illetően és segítenek a MOF kialakulását megelőző terápia idejének kiválasztásában.

Bár a szepszis és a MOF kialakulása még nem teljesen tisztázott, feltételezik, hogy a mikroorganizmusok illetve a szöveti trauma csak elindítanak egy láncreakciót, mely a leukocyták aktiválása és a gyulladáshoz vezető mediátorok, oxigén szabadgyökök keringésbe kerülése után generalizált gyulladáshoz vezet (Marshall, 2001).

1.1. Definíciók

A SIRS, a szepszis és következményei, így a többszervi elégtelenség is ez idáig több elméleti és klinikai tanulmány tárgyát képezték. A definíciók különbözősége miatt az eredmények összehasonlítása nehézségekbe ütközött (Bone, 1991). 1991-ben az American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine konszenzus konferenciáján a következő egységes, azóta széles körben elfogadott, alapvető fogalmakat, definíciókat dolgozták ki:

(ACCP/SCCM, 1992)

1.1.1. Infekció

A szervezetnek a mikroorganizmusok jelenléte által kiváltott gyulladásos reakciója, a gazdaszervezet, egyébként steril szöveteinek elárasztása patogén mikroorganizmusokkal. A gyulladás meghatározása: „erekkel ellátott (vascularisált) élő szövetnek a helyi traumára bekövetkező reakciója”, vagy a klasszikus megfogalmazás szerint a rubor, calor, dolor, tumor et functio laesa tünetegyüttes. A SIRS-ben a gyulladás korszerű megfogalmazása szerint mind az öt felsorolt tünet jelen van. A gyulladás folyamatában a fehérvérsejtek aktiválódása döntő szerepet játszik. Ez leggyakrabban mikroorganizmusok okozta infekcióra vezethető vissza, ugyanakkor, a fehérvérsejtek aktiválása valójában mindenféle, nem infekciós eredetű SIRS-t is kiválthat.

1.1.2. Bakterémia

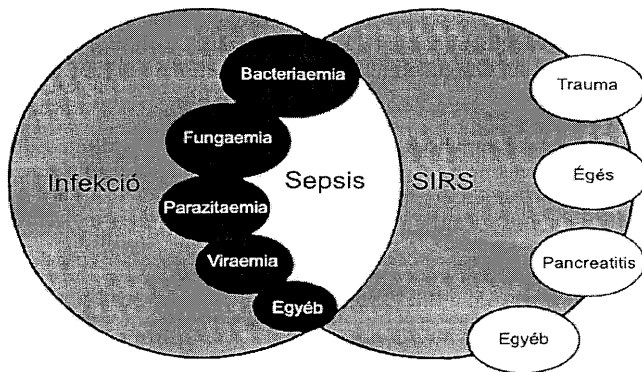
Baktériumok jelenléte a vérben, amelyet pozitív tenyésztési eredmény támaszt alá. Hasonlóképpen kell megnevezni a vírusok, gombák, paraziták vagy egyéb kórokozók jelenlétét a vérben (virémia, fungémia, parazitémia, stb.)

1.1.3. SIRS

A SIRS mint klinikai kifejezés a nem specifikus gyulladásra utal, melynek kialakulása különböző, nem kizárólag infekciós okokra vezethető vissza. A fertőzésen kívül kiváltó okként szerepelhet: pancreatitis, ischaemia, polytrauma és nagyméretű szövetkárosodás. (1.1. Ábra) A szisztémás válasz az alább felsorolt klinikai jelek közül legalább kettőnek a manifesztációját jelenti: Testhőmérséklet $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ vagy $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, pulzusszám $> 90/\text{perc}$, légzésszám $> 20/\text{perc}$ vagy $\text{PaCO}_2 < 32\text{ Hgmm}$ ($< 4.3\text{ kPa}$), fehérvérsejtszám $< 4000/\text{mm}^3$ vagy $> 12000/\text{mm}^3$ vagy $> 10\%$ éretlen sejtalak.

A SIRS komplikációja gyakran valamely szerv funkciózavara, például akut veseelégtelenség, ARDS, shock, vagy a későbbiekben tárgyalt többszervi elégtelenség.

1.1. ábra: Kapcsolat az infekciós és nem-infekciós eredetű tényezők között a szisztémás gyulladásos választ kiváltó folyamatban. (ACCP/SCCM nyomán)



1.1.4. Szepszis

Az infekcióra adott szisztémás válasz során kialakult klinikai képet szepszisnek hívjuk. Ezt a választ az alább felsorolt klinikai jelek közül legalább kettőnek a manifesztációját jelenti: Testhőmérséklet $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ vagy $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, pulzusszám $> 90/\text{perc}$, légzésszám $> 20/\text{perc}$ vagy $\text{PaCO}_2 < 32\text{ Hgmm}$ ($< 4.3\text{ kPa}$), fehérvérsejtszám $< 4000/\text{mm}^3$ vagy $> 12000/\text{mm}^3$ vagy $> 10\%$ éretlen sejtalak.

A kórkép morbiditása egyre növekszik, különösen az immunszuppresszált és az intenzív osztályon ápoltság betegei körében. A betegek körülbelül 10-15%-ában alakul ki súlyos fertőzés a kórházba kerülés előtt, illetve a kórházi tartózkodás során. Ezen fertőzések nagyjából 50-60%-át Gram negatív baktériumok okozzák, és ezen eseteknek 10-20%-ában bakterémia, hemodinamikai instabilitás és szervi diszfunkció alakul ki (Wenzel és *mtsai.*, 1988). A szepszis mortalitása 20-60% körüli, átlagban 40%, ez nagyjában függ attól, hogy milyen kritériumokat és definíciókat fogadunk el (ACCP/SCCM, 1992; Friedman és *mtsai.*, 1998).

1.1.5. Többszervi elégtelenség

Olyan, az akut megbetegedésben szenvedő két vagy több szervében kialakuló megváltozott szervműködés, amely esetén a homeosztázis nem tartható fenn intenzív terápiás beavatkozás nélkül (ACCP/SCCM, 1992).

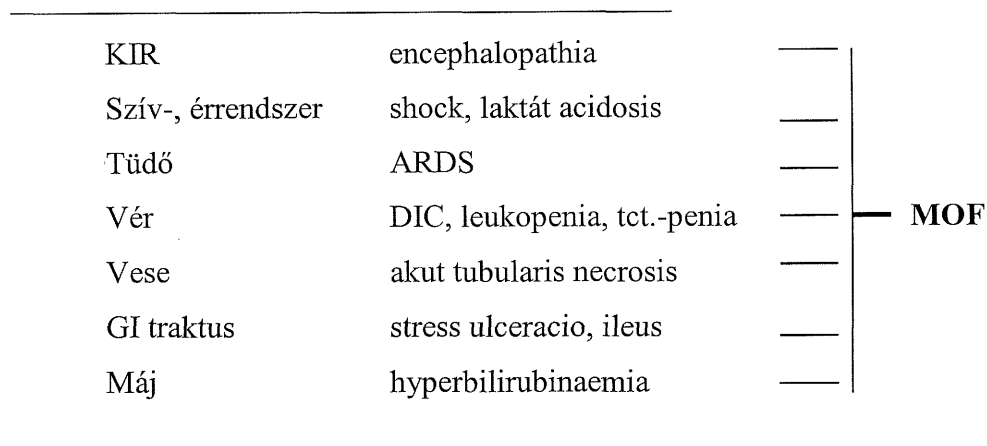
A MOF az utóbbi 15 évben a vezető halálökká nőtte ki magát az intenzív osztályokon. Az USA-ban a MOF felelős a halálozások körülbelül 80 %-ért, és a költségek drasztikus emelkedéséért, hiszen egy beteg kezelése több mint 100.000 \$-ba kerül átlagosan, míg a túlélőkre több mint 500.000 \$-t költenek (Marshall és *mtsai.*, 1995).

A többszervi elégtelenség a szív és érrendszer, a tüdő, a vese, a máj, a vérképző rendszer és a központi idegrendszer illetve egyéb létfontos szervek közül kettő együttes, akut hatásokra kialakuló elégtelenségeként definiálható. A szervi diszfunkció illetve elégtelenség monitorozására egy pontozásos rendszert dolgoztak ki, a „Multiple Organ Dysfunction Score” (MODS) pontrendszert (Marshall és *mtsai.*, 1995).

Bár a MOF kialakulásának pontos pathomechanizmusát még nem ismerjük, valószínű, hogy a szervezet megváltozott immunológiai aktivitása és a biokémiai reakcióutak eltolódása legalább olyan fontos szerepet játszik, mint a biológiai egyensúly felbomlásához vezető hatás.

Ezt támasztják alá azok a megfigyelések, amelyek szerint a különböző módon kezdődő szervi diszfunkciók ugyanabba a közös útba torkollanak. (1.2. ábra)

1.2. ábra: A többszervi elégtelenség kialakulása (Marshall és mtsai)



ARDS, akut respiratorikus distress szindróma; DIC, disseminált intravascularis coagulatio; tct, thrombocyta

Az immunológiai reaktivitás megváltozása jól mérhető a különböző cytokinek, azok receptorainak a plazmában történő megjelenésével és szintjük változásával (Borrelli és mtsai. 1996). Ez a megváltozott mikrokörnyezet tehető felelőssé a gyulladáshoz vezető reakció fenntartásáért és az immunológiailag potens, aktivált sejtek más szervekbe történő eljuttatásával a betegség progressziójáért (Marshall, 2001).

1.2. A gyulladás mediátorai és markerei

A laboratóriumi analízishez szükséges mintákat biztosító, naponta többször ismételt vérvételek okozta vérvesztés gyakran olyan nagy, hogy egyedül ez tehető felelőssé az intenzív osztályon ápoltságok transfúziós igényéért. Az egyre nagyobb számú laboratóriumi vizsgálat elvégzése ma már nélkülözhetetlen a betegek állapotának megítéléséhez a klinikus számára. Sajnos az eredmények jórészt az extracelluláris tér viszonyait tükrözik, míg a fontos intracelluláris változások rejtve maradnak előttünk. Az intracelluláris paraméterek változását valós időben mutató mágneses rezonancia spektroszkópia illetve pozitron emissziós tomográfia módszereit használó eszközök használata jelenleg utópisztikusnak tűnik a betegágy mellett. Bár az alapvető élettani, kórélettani folyamatok megértéséhez nagy segítséget nyújtanak, mégis a klinikusnak egyelőre a viszonylag egyszerű, könnyen elérhető biokémiai módszerek által szolgáltatott eredményekben kell bíznia, miközben a kritikus állapotú betegekben zajló celluláris folyamatokat értékeli.

1.2.1. Cytokinek, nuclearis factor κ B (NF κ B)

A cytokinek kis molekulatömegű (15-60 kDa) intercelluláris messenger proteinek, melyek az immunrendszer sejtjei közötti kommunikációban vesznek részt. Termelésük nem egyes szervekben, hanem különböző, a szervezetben egymással morfológiai kapcsolatban nem álló sejtekben történik, legtöbbször valamilyen stimulusra adott válaszként. Extrémén kicsi, már pikomolaris koncentrációban is a célsejtek specifikus receptoraihoz kötődve modulálják a sejtműködést, a sejtek növekedését érését, a sejtek által képzett anyagok kiválasztását, valamint az akut fázis reakciókat. Osztályozásuk a mai napig nem egyértelmű, több alcsoportra oszthatók úgymint: interleukinek (IL1-14), tumor necrosis faktor α , β és γ , növekedési faktorok, proinflammatorikus és gyulladásos proteinek.

Egyértelműnek tűnik, hogy a cytokinek több betegség patomechanizmusában fontos szerepet játszanak, különösen akkor, ha az gyulladással is jár. Ezek közé tartozik például a szepszis, a SIRS, az égésbetegség, vagy az ARDS. A cytokinek fontos szerepét e kórállapotokban három alapvető észlelés támasztja alá:

a, A klinikai állapot és a testfolyadékokban mért cytokinkoncentráció között szoros kapcsolat van (Cannon és *mtsai.*, 1990).

b, Állatkísérletes modellben a beadott különböző exogén cytokinek jól definiált kórképek tüneteit hozták létre (Okusawa és *mtsai.*, 1988).

c, Egyes cytokinek specifikus eliminációja a betegség tüneteinek csökkenését/megszűnését eredményezte (Ohlsson és *mtsai.*, 1990).

Ezen vizsgálatok eredményein alapulva, kutatni kezdték a szervezet által a gyulladással stimulusra adott válaszreakció mechanizmusait. Felvetődött annak a lehetősége, hogy a cytokinek excesszív termelődését megakadályozva jótékonyan avatkozhatunk be a szisztémás gyulladással válasz folyamatába. Egészen a napjainkig a cytokinprodukciónak specifikusan beavatkozó terápiás próbálkozások nem hoztak klinikailag értékelhető eredményeket. Az elmúlt években azonban több randomizált kettős vak placebo kontrollált tanulmány eredménye is publikációra került, melyek az anti-TNF- α terápia hatékonyságát bizonyították súlyos szepszisben (Cohen és *mtsai.*, 1996; Reinhardt és *mtsai.*, 2001).

Egyre több publikáció lát napvilágot a cytokinek és a SIRS illetve szepszis kapcsolatáról, de éppen a komplex hatásmechanizmus miatt még közel sem tisztázott pontos szerepük az akut fázis reakcióban. A proinflammatorikus cytokinek a gyulladás kezdeti szakaszában képződnek, illetve kerülnek az érpályába nagy mennyiségben. A cytokintermelődés kaszkádját, a szervezetet ért agresszióra a monocytákból és macrophagokból felszabaduló TNF- α indítja el (Tracey és *mtsai.*, 1989; Dinarello és *mtsai.*, 2000). A TNF- α és az IL-1 β a specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kapcsolódva aktiválják a

tirozinkináz enzimet (Chen és *mtsai.*, 2002). Ez választja le a nuclearis factor κ B-ről (NF κ B) a gátló proteint (I κ B- α) és így válik lehetővé a p50/p65 heterodimérek transzlokációja a sejtmagba. Az NF κ B protein jelen tudásunk szerint a lokális és szisztémás gyulladásos folyamatok elindításában döntő szerepet játszik. Eszerint az NF κ B a nucleolusban jól meghatározott promóter régiókhoz kötődve számos proinflammatorikus cytokin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) és akut fázis fehérje (foszfolipáz A₂, C-reaktív protein stb.) mRNS-ének transzkripcióját indítja el (Chen és *mtsai.*, 2002; Christmann és *mtsai.*, 1998). Az NF κ B szerepének tisztázása segített annak megértésében, hogyan keletkezik rendkívül rövid idő alatt a gyulladásos kaszkád fenntartásáért felelős nagy mennyiségű cytokin. Ezen mediátorok egymással szinergikus hatásban segítik a monocyták és polymorphonuclearis fagocytasejtek (PMN) kitapadását az endothelsejtek falához, növelik az endothel permeabilitását, fokozzák a lymphocyták aktivációját, a hatásukra termelődő akut fázis fehérjék segítik a szervezetbe került mikroorganizmusok opszonizációját, és a fokozott oxigén szabadgyök termelésen keresztül az „oxidative burst” segítségével az antigének eliminációját (Dinarello és *mtsai.*, 2000; Mayers és *mtsai.*, 1998).

A leggyakrabban vizsgált cytokinek közül a TNF- α , az IL-6, az IL-1 és újabban az IL-8 szérumszintjének monitorozása terjedt el. Hátrányuk, hogy féléletidejük rövid, néhány perctől 2-3 óráig terjed és a méréshez szükséges felszerelés ma még igen drága. Remélhetőleg a következő évek fejlesztései kijelölik e vizsgálatok helyét a laboratóriumi diagnosztikában (Thompson és *mtsai.*, 1992).

1.2.2. C-reaktív protein

A C-reaktív protein (CRP) öt azonos összetételű és felépítésű, egyenként 25 kDA tömegű, nem-kovalens módon kapcsolódó korongszerű alegységből áll és így egy ciklikus pentamert un. *pentraxint* képez. A molekulára először 1930-ban figyeltek fel, amikor is a pneumococcus pneumoniában szenvedő betegek szérumában egy, a baktérium tokjából származó un. C-típusú poliszachariddal specifikus reakciót adó addig ismeretlen fehérjét találtak (Tillet és *mtsai.*, 1930).

A CRP szintén az akut fázis proteinek csoportjába tartozó fehérje, legfontosabb tulajdonsága, hogy kalciumionok jelenlétében mind az öt alegysége képes a több baktérium membránján megtalálható foszforilkolin molekula kötésére, így segítve elő azok opszonizációját. Az antigén-CRP komplex a PMN sejtek Fc, C3b és specifikus CRP receptorához kapcsolódhat, ezáltal serkentve a fagocitózist és a komplementrendszer aktivációját (Du Clos és *mtsai.*, 2001). A CRP a májsejtekben szintetizálódik, génje az 1-es kromoszómán található. Termelődésének legfőbb stimulusa az akut fázis reakció során az aktivált sejtekből felszabaduló IL-6, IL-8 illetve TNF- α (Castell és *mtsai.*, 1990). A CRP emelkedés mellett az akut fázis reakció során egyéb fehérjék plazmakoncentrációja is megemelkedik, pl. szérum amiloid A, antitripszin, alfa-1-savanyú glikoprotein, ferritin; illetve csökken pl. transzferrin, albumin. A felsoroltak közül a CRP és a szérum amiloid A emelkedés a legkifejezettebb, így prognosztikai mutatóként is felhasználható, hiszen esetenként a referenciatartományt 1000-szeresen meghaladhatja. A CRP-nek diagnosztikai jelentősége van a bakteriális és vírusfertőzések elkülönítésében, a gyulladásos folyamatok nyomon követésében, illetve a kezelés eredményességének lemérésében. Jellemzője a gyors emelkedés (6-12 órával a szervezetre ért agresszió után, már megjelenik) és a viszonylag hosszú féléletidő (a plazmában 5-7 óra). Az általánosan elfogadott referenciatartomány felnőttekben <10mg/l.

Mivel nagyon érzékeny mutatója a gyulladásnak, az intenzív terápiás körülmények között használata újabban kérdésessé vált, mert a fertőzés és az egyéb eredetű gyulladás nehezen különíthető el vele, valamint szintjének szignifikáns emelkedése mutatkozik műtétek után, traumát követően, tumoros betegeknél éppúgy, mint autoimmun, vagy különféle fertőzések megbetegedésekben szenvedőknél (Mimos és mtsai., 1998; Szakmány és mtsai., 2002). A CRP szint a szepszis korai szakaszában normális marad, azonban a szeptikus góc eltávolítása, illetve a SIRS lecsengése és a beteg klinikai állapotának javulása után is még több napig patológiás értékeket mutat (Yentis és mtsai., 1995).

1.2.3. Procalcitonin

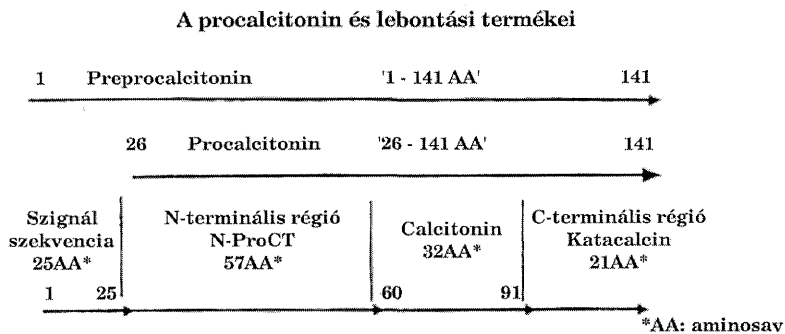
A bakteriális szepszis napjainkban legérzékenyebb markerének a procalcitonint (PCT) tartják (Assicot és mtsai., 1993; Al-Nawas és mtsai., 1996). A 116 aminosavból álló, 13 kDa molekulásúlyú procalcitonin a calcitonin előanyaga, a calcitonin gén regulált peptidek csoportjába tartozó akut fázis protein, mely élettani körülmények között a pajzsmirigy parafollicularis C-sejtjeiben termelődik. (1.3. és 1.4. ábra) Koncentrációjának normál tartománya <0,5 ng/ml, így az általánosan alkalmazott módszerekkel nem detektálható a vérben (Meisner és mtsai., 1997).

1.3. ábra: A procalcitonin felépítése (Meisner és mtsai)



A szervezetet ért, főként fertőzések stimulusra a PCT szint ugrásszerűen, jól detektálható módon megnő a vérben. A válasz 3 - 4 órán belül jelentkezik és a maximális intenzitását a 24. órára éri el. A PCT stabil vegyület, a féléletideje 25-30 óra, ez az egyik előnye a gyakran nagyon instabil citokinekkal szemben (Meisner és mtsai., 1997).

1.4. ábra (Meisner és mtsai)



A gyulladásos stimulus hatására megnövekvő szérumban PCT koncentráció celluláris eredete napjainkig tisztázatlan. Bizonyosnak látszik, hogy leggyorsabban és a legnagyobb mértékben a bakteriális endotoxinok hatására indul meg a PCT szint emelkedése (Dandona és mtsai., 1994). Mivel a szintemelkedést thyroidektomizált betegekben is észlelték, kizárható a pajzsmirigy túlműködése (Assicot és mtsai., 1993).

Egyes szerzők a tüdő neuroendokrin sejtjeit tartják felelősnek, mivel a vizsgálatok szerint a calcitonin nagyobb koncentrációban található a tüdőben, mint más szervekben (Hensel és mtsai., 1998). Az első tapasztalatok a fehérvérsejtek szerepét valószínűsítették, azonban az újabb közlemények és saját megfigyeléseink is ennek ellentmondanak (Oberhoffer és mtsai., 1999; Monneret és mtsai., 1999; Kőszegi 2002). Az újabb vizsgálatok alapján inkább a hepatocyták tűnnek a PCT produkció helyének gyulladásos állapotokban. Ezt erősítik azok a megfigyelések, melyekben az endotoxin hatására a hepatocytákban a PCT mRNS-ének fokozott expresszióját illetve májrezekciót követően emelkedett PCT szinteket találtak (Müller és mtsai., 2001; Russwurm és mtsai., 2001; Kretschmar és mtsai., 2001). A legfrissebb publikációk alapján ez a teória újabb megerősítést nyert egy állatkísérletes modellben, ahol az endotoxin kezelés hatására az anhepaticus állatokban szignifikánsan

alacsonyabb PCT szinteket mértek a kontrollokhhoz képest (Meisner és *mtsai.*, 2002). Nem tisztázott, vajon valóban túlprodukciónról, vagy a degradáló enzimek defektusáról, vagy hiányáról van-e szó, esetleg a sejtkárosodás során valamilyen intracelluláris raktárból szabadul ki a PCT. Ez utóbbi feltételezés azokon az eredményeken alapul, melyek szerint minden sejtben megtalálható a procalcitonint kódoló mRNS (Müller és *mtsai.*, 2001). Lehetséges, hogy a szervezetet ért stimulus hatására a prohormont lebontó mechanizmusok egy idő után kimerülnek (Rau és *mtsai.*, 1997).

Mivel a TNF- α és az IL-6 szintek a PCT megjelenése előtt a legmagasabbak, feltételezik, hogy ezek a cytokinek szerepet játszanak a PCT keringésbe történő bejutásában, esetleg éppen ők felelősek a fent említett regulációs zavarért (Redl és *mtsai.*, 2001; Whang és *mtsai.*, 2000).

Nylen és *mtsai.* állatkísérleteik során azt találták, hogy az anti-PCT kezelés szignifikánsan növelte a túlélést (Nylen és *mtsai.*, 1998). Ez azt sugallja, hogy a PCT nemcsak markerként hanem mediátorként is részt vesz a gyulladásos folyamatban (Braitwhaite 1998). Ugyanakkor a legutóbbi közlemények szerint a PCT-nak in vitro körülmények között antiinflammatorikus hatása is lehet. Monneret és *mtsai.* az endotoxin okozta TNF- α emelkedést ki tudták védeni rekombináns PCT-nal, míg Hoffman és *mtsai.* az indukálható nitrogén-oxid szintáz gén expresszióját és ezzel a NO túlprodukciónját (melynek jelentős szerepet tulajdonítanak a szeptikus shockban kialakuló refrakter hypotenzio fenntartásában) tudták megakadályozni a bevitt PCT segítségével (Monneret és *mtsai.*, 2000; Hoffmann és *mtsai.*, 2001).

A PCT szint az irodalmi adatok alapján a bakteriális szepszis legérzékenyebb markere, ilyen esetekben a normális szint 1000-szeresét is mérték (Assicot és *mtsai.*, 1993). Ugyanakkor nem bakteriális eredetű, virális, fungális fertőzésekben a PCT szint alig emelkedik. Ezért a PCT mérése nagyon jól használható a bakteriális és virális eredetű

meningitisek elkülönítésére újszülöttekben (Chiesa és *mtsai.*, 1998; Monneret és *mtsai.*, 1997). Újabb vizsgálatok itt is árnyaltabbá tették a képet, mivel kiderült, hogy teljesen egészséges csecsemőkben is magasabb a PCT szintje a születést követő 48 órában. (Lapillone és *mtsai.*, 1998; Monneret és *mtsai.*, 1998). Ugyancsak a PCT tűnik a legmegfelelőbb, legjobb prediktív értékkel rendelkező markernek az akut necrotisalo pancreatitis infectiosus és non-infectiosus formájának elkülönítésére (Rau és *mtsai.*, 1997; Mandi és *mtsai.*, 2000).

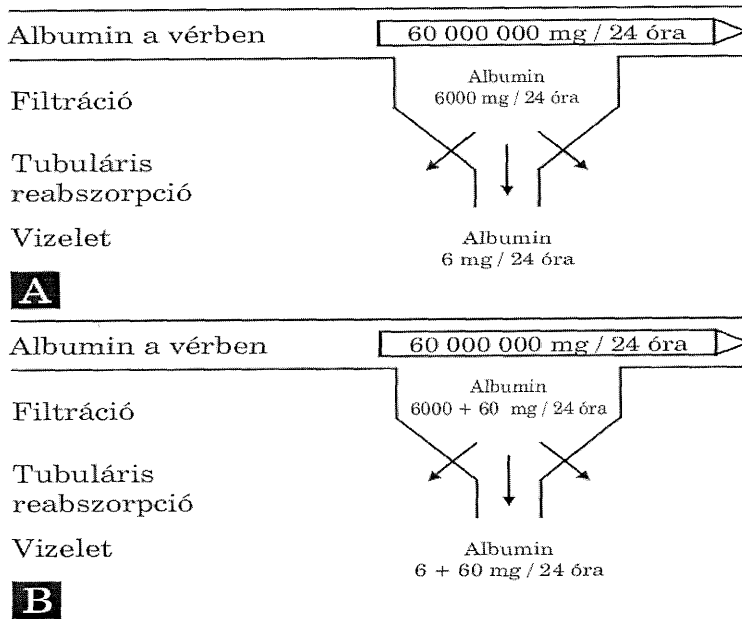
Több tanulmány vizsgálta a PCT szint és a SIRS valamint a szepszis kapcsolatát. A kezdeti biztató eredmények szerint a PCT szint jelentős emelkedése, a bakteriális szepszis specifikus markere lehet (Boeken és *mtsai.*, 1998; Wanner és *mtsai.*, 2000; Guven és *mtsai.*, 2002; de Werra és *mtsai.*, 1997; Hatherill és *mtsai.*, 1999).

Az elmúlt években folytatott vizsgálatok azonban kezdik megkérdőjelezni ezt a szerepet, lévén, hogy a fent említett bonyolult molekuláris és celluláris folyamatok révén nem csak az endotoxinok, hanem a szöveti sérülés is okozhatja a PCT szint emelkedését. (Hensel és *mtsai.*, 1998; Suprin és *mtsai.*, 2000; Szakmany és *mtsai.*, 2000) Különböző kiterjedtségű és fertőzési rizikójú műtétek utáni PCT szintek összehasonlításakor kiderült, hogy a szöveti károsodás és a hypovolémia nagysága is befolyásolja a szérumszintet (Meisner és *mtsai.*, 1998). Hasonló eredményeket kaptak égési sérültek vizsgálata után, ahol a gyors és szignifikáns szintemelkedés nem társult heveny fertőzéshez (Carsin és *mtsai.*, 1997).

1.2.4. Microalbuminuria

A microalbuminuria kifejezés a 20 – 200 mg/l –es tartományba eső albuminürítést jelöli. A microalbuminuriát körülbelül 30 évvel ezelőtt írták le először, amikor a megnövekedett albuminürítést, fontos tényezőnek gondolták a diabeteses nephropathia korai szakaszában (Jarrett és *mtsai.*, 1976; Feldt és *mtsai.*, 1986; Watts és *mtsai.*, 1988). Ez az elképzelés csaknem húsz évvel ezelőtt klinikai bizonyítást nyert, amikor a microalbuminuriát prediktív értékűnek találták a diabetes mellitusban szenvedők nephropathiaját illetően (Jarrett és *mtsai.*, 1984; Mogensen és *mtsai.*, 1984). A microalbuminuria kialakulásában klinikai és experimentális adatok szerint nagy szerepe van az idült, vagy akut okok miatt megnövekedett vasculáris permeabilitásnak. Jelenleg nem ismert, vajon milyen összefüggés van a krónikus okokkal, de Gosling és *mtsai* vizsgálatai szerint a microalbuminuria az akut gyulladásos válaszhoz társuló megnövekedett érpermeabilitás korai jele. (Gosling és *mtsai.*, 1986; 1988; 1992; 1994; 1995; 1996). A vesék képesek a kapillárisok permeabilitásában bekövetkezett kis változások felerősítésére, mivel a perctérfogat 25%-át kapják, s ez a vérmennyiség a nagy felületű fenestrált endotheliumon szűrődik keresztül. Mivel a tubulusokban az albumin-visszaszívás szinte maximális kapacitással működik normális körülmények között is, a glomeruláris endothel permeabilitásában bekövetkező kis növekedés is jelentősen felerősödik a vese koncentráció működése következtében. Ez az albumin-kiválasztás nagy változását okozza, amely a microalbuminuria képében manifesztálódik (1.5. ábra).

1.5. ábra: A vascularis permeabilitás növekedése miatti albuminvesztés és ennek vesék általi felerősítése (Gosling és mtsai)



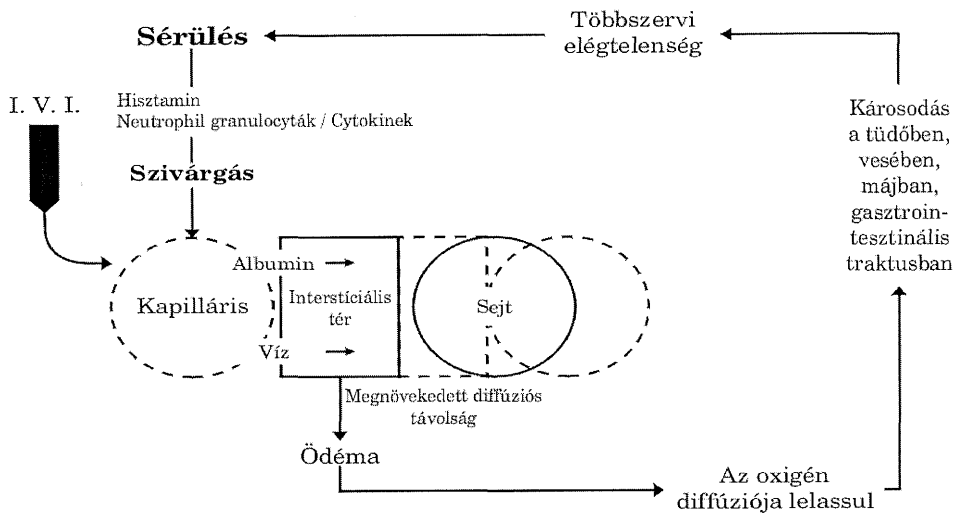
A: Hatvan kilogramm albumin áramlik keresztül a veséken 24 óra alatt, s e mennyiségnek kevesebb, mint 0,01%-a éri el a glomeruláris filtrációt. Több, mint 99%-a a filtrálódott albuminnak visszaszívásra kerül a tubuláris mechanizmusok által, melyek a csaknem a teljes szaturáción dolgoznak

B: A szisztémás vascularis permeabilitás 1%-os növekedés eredményeképpen további 60 mg albumin jut a glomeruláris filtrátumba. Ez a mennyiség a reabszorpció mechanizmusok telítettsége miatt már nem tud visszaszívódni, így tízszeres emelkedés jelentkezik a vizelet albuminszintben, ami tulajdonképpen ezerszeres erősítést jelenti a vascularis permeabilitás növekedésének.

Az albumin elvesztése az onkotikus nyomás megváltozásával, így víznek és elektrolitoknak az extracelluláris térbe való kilépésével jár. Ez a pathophysiologiai állapot az ún. „capillary leak” szindróma. Az albumin minden grammjával együtt 18 gramm víz lép ki a szövetközi térbe, ennek következtében ödéma alakul ki. Az ödéma nagyságával együtt nő a sejtek és az erek közötti távolság, így az oxigénnek nagyobb utat kell megtennie, hogy elláthassa a szöveteket. Mivel az oxigén diffúziós kapacitása fordítottan arányos a sejtek és az ér közötti távolság négyzetével, e távolság kismértékű növekedése is jelentős oxigenizációcsökkenést jelent a sejtekre nézve. Ha az eredeti inzultus okozta vasculáris permeabilitás növekedése állandósul, egy circulus vitiosus indul el, mely a súlyosbodó szöveti hypoxián, ödémán és permeabilitásfokozódáson keresztül további sejtkárosodáshoz, gyulladásos mediátorok kiáramlásához vezet. (1.6. ábra)

Ez a pozitív feedback kör alakítja ki a generalizált gyulladással járó választ (SIRS), mely többszervi elégtelenséghez és halálhoz vezethet. (Gosling és mtsai., 1996; Marshall, 2001).

1.6. ábra: A „capillary leak” szindróma és a MOF kialakulása (Gosling és mtsai)



A „sérülés” bármilyen, gyulladással járó behatást jelent, I.V.I: intravénás infúzió

A vasculáris endothel a „capillary leak” szindróma kialakulásában fontos szerepet játszik, mivel az akut gyulladással járó hatásokra az érpermeabilitás jelentősen megnövekszik. Fleck és mtsai 1985-ben kimutatták, hogy az albumin transzkapilláris átlépése jelentősen megnövekszik 6 órán belül sebészeti beavatkozások, szepszis vagy malignus megbetegedések hatására (Fleck és mtsai., 1985). Újabb vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a microalbuminuria különböző, a szervezetet ért akut gyulladással járó behatásokra, traumára, gyulladással járó bélbetegségekre, sebészeti beavatkozásokra, akut pancreatitisre és myocardialis infarctusra válaszul is kialakul (Gosling és mtsai., 1986; 1992; 1994; Mahmud és mtsai., 1995; De Gaudio és mtsai., 1995). Ezek alapján a microalbuminuria a gyulladás szenzitív, de nem specifikus markere lehet és mérése értékes információkat nyújthat az intenzív terápiát igénylő betegekről. (Gosling és mtsai., 1995; Abid és mtsai., 2001; MacKinnon, Molnar és mtsai., 2000; De Gaudio és mtsai., 1999; 2000).

1.2.5. Oxigén szabadgyökök és szerepük a többszervi elégtelenség

kialakulásában

Szabadgyöknek hívunk minden olyan molekulát, illetve atomot, mely külső atomi vagy molekuláris elektronpályáján párosítatlan elektronnal bír (Halliwell, 1987). Az energetikailag instabil állapot eredményeként ezek a szabadgyökök igen reaktívak és rövid életűek. Az energetikai stabilizációt a párosítatlan elektron leadásával, illetve új elektron felvételével érhetik el. A környező molekuláktól az elektron leszakítása azonban egy láncreakció kialakulásához vezethet, hiszen az újonnan kialakult párosítatlan elektronnal rendelkező molekula maga is szabadgyökké válik. Mivel az atomi oxigén két párosítatlan elektronnal is rendelkezik, belőle egy elektron felvételével könnyen szuperoxid anionon keletkezhet az alábbi egyenlet szerint:



A párosítatlan elektron csaknem minden atommal képes interakcióba lépni. Ez magyarázza az oxigénszabadgyökök kifejezett reakcióképességét. A fent leírt folyamat normálisan a mitokondriumban játszódik le, azonban itt a keletkezett szuperoxid gyökök hidrogénperoxidon és hidroxilgyökön keresztül vízzé redukálódva semlegesítődnek.

A sejten belül egyéb formában előforduló oxigéntartalmú szabadgyökök a legreaktívabbak közé tartoznak. A stabilizációra való törekvés során hidrogént vonnak el, kötések szakítanak fel és polimerizációs reakciókat indítanak el (Lunec, 1990). Így különösen a telítetlen zsírsavak és proteinek, de a dezoxiribonukleinsav (DNS) és a szénhidrogén molekulák is támadásnak vannak kitéve.

Oxigén és egyéb szabadgyökök a normálisan is zajló mitokondriális folyamatokon kívül sok más patológiás történés eredményeként képződhetnek. Ilyen például a gyulladás (Gosling és *mtsai.*, 1996), az idegen anyagok, pl. gyógyszerek lebontása (Maxwell és *mtsai.*, 1995), a szervezetet ért sugárzás (Punchard és *mtsai.*, 1996), fokozott enzimműködés (pl.

xanthin-oxidáz) vagy az ischaemia-reperfúziós károsodás (Sussman és mtsai., 1990). Az aktivált leukocyták kontrollált gyulladós reakció részeként az ún. „respiratory burst” során szuperoxid és hidrogén-peroxid képzésével válnak képessé a baktériumok elpusztítására. Ha a szabályozás zavart szenved, és a folyamat révén túl sok oxigéngyök termelődik, szövetkárosodás alakulhat ki, mely a gyulladós reakció további progresszióját okozhatja (Gosling és mtsai., 1996).

Az ischaemia-reperfúziós károsodások legtöbbször a normális keringési viszonyok visszaállta után jelentkeznek. Reperfúziós károsodást észlelhetünk, amikor egy szerv normális keringése visszaáll bizonyos idejű ischaemia után. Ezt a jelenséget élesen el lehet választani az ischaemia által *per se* okozott károsodástól (pl. hosszabb ideig fennáll, mint az ischaemia időtartama), habár a reperfúziós károsodáshoz az ischaemiás epizód alatt teremődik meg a megfelelő mikrokörnyezet (Sussman és mtsai., 1990). Az ischaemia során a szöveti oxigénhiány hatására az adenzin-trifoszfát (ATP) raktárak gyorsan kimerülnek. Az ATP lebomlása során *equivalens* mennyiségű adenzin-monofoszfát (AMP) képződik. Ezek a nagyenergiájú nukleotid-foszfátok a purin lebomlási útján keresztül xantinná illetve hipoxantinná alakulnak. Ezzel egyidőben egy kalciumfüggő proteáz hatására a xantin-dehidrogenáz xantin-oxidázzá (XO) alakul át. A keringés normalizálódásakor megnövekedett oxigénkínálat hatására az ischaemia ideje alatt keletkezett xantin és hipoxantin a XO hatására húgysavvá alakul. Ebben a reakcióban az oxigén szuperoxid gyökké redukálódik. Az így keletkezett szabadgyökök kiemelt szerepet játszanak az ischaemia-reperfúzió során észlelt szövetkárosodásban (Lunec, 1990).

Az oxigén szabadgyökök fontos szerepe a gyulladós folyamatokban és a MOF patofiziológiájában régóta ismert (Repine és mtsai., 1994; Goode és mtsai., 1995). Valószínűsíthető, hogy sepszisben az oxidáns és antioxidáns erők közti egyensúly felborul, melynek egyrészt túlzott szabadgyök termelődés, másrészt a szervezet antioxidáns

tartalékainak kimerülése lehet az oka (Goode és mtsai., 1995; Ogilvie és mtsai., 1991). A szeptikus állapotban a szabadgyökök termelődéséért számos folyamat tehető felelőssé, úgymint az arachidonsav metabolizmus során keletkező erősen reaktív „melléktermékek”, a mitokondriumban az elektrontranszport során normálisan is jelenlévő „elektroncsorgás”, az ischaemia-reperfúziós károsodások a fent leírt mechanizmus alapján, valamint a kontrollálatlan neutrophil aktiváció, mely a „respiratory burst” útján szabadgyökök keletkezéséhez vezethet. A többszervi elégtelenség kialakulásakor a kezdeti inzultus következtében ezek az öngerjesztő folyamatok befolyásolhatatlanná válnak és a túlzott szabadgyök termelődés önmaga is elindítja a circulus vitiosust.

1.3. Antioxidáns rendszerek

A potenciálisan toxikus oxigén szabadgyökök eliminálását a szervezetben számos cytoprotektív enzim és antioxidáns biztosítja. Az antioxidáns, definíció szerint bármely anyag lehet, ami egy oxidáló rendszerhez adva még alacsony koncentrációban is képes gátolni vagy jelentősen késleltetni azt, hogy az oxidáló anyag kifejtse hatását. Feltételezik továbbá, hogy ezek a mechanizmusok egymással szinergizmusban működnek a szabadgyökök sejtkárosító hatásának kivédésére. Az emberi szervezetben megtalálható legfontosabb antioxidánsokat az 1.1. Táblázat tartalmazza.

1.1. Táblázat: Antioxidáns védekező rendszerek *in vivo* (Maxwell és mtsai.)

Antioxidáns	Hatásmechanizmus
<u>Enzim típusú antioxidánsok:</u>	
Superoxid dizmutáz (SOD)	Hidrogénperoxid képzésén keresztül eliminálja a szuperoxid gyököket ($O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$)
Kataláz	Lebontja a hidrogénperoxidot ($2H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$)
Glutation-peroxidáz	A redukált glutation oxidációja révén semlegesíti a hidrogénperoxidot ($H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$)
<u>Preventív jellegű antioxidánsok:</u>	
Transzferrin	Megkötöti a ferri ionokat normál pH-n
Cöruoplazmin	Ferroxidáz aktivitással rendelkezik
Albumin	Rézionokat és haem molekulákat köt nagy affinitással, ferri ionokat kisebbel
<u>Scavenger típusú antioxidánsok:</u>	
Aszkorbinsav (C vitamin)	Első vonalbeli antioxidáns a plazmában. Gátolja a lipidperoxidációt.
Húgysav	Organikus és anorganikus szabadgyökök scavengere. Réz- és vasionok kötődhetnek hozzá
Bilirubin	Peroxil gyökök semlegesítésére képes
Tokoferol (E vitamin)	Gátolja a lipidperoxidációt
β -karotin	A tokoferollal együtt megakadályozza a lipidperoxidációt

Több klinikai tanulmány bizonyította, hogy a szepszisben illetve többszervi elégtelenségben szenvedő betegekben az antioxidáns anyagok szintje lecsökken, jelezve a túlzott szabadgyöktermelődést (Ogilvie és mtsai., 1991; Goode és mtsai., 1995). Feltételezhetően a csökkent antioxidáns kapacitás a súlyos állapotú betegekben a gyulladásozó folyamat hatására felgyorsult plazmafehérje katabolizmussal, a rossz tápláltsági állapottal, valamint a tápanyagok elégtelen hasznosításával függ össze.

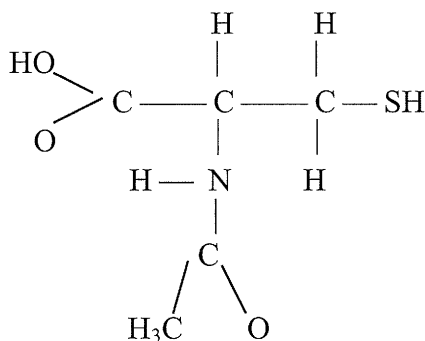
1.3.1. Exogén antioxidáns terápia

Úgy tűnik, hogy az endogén antioxidáns rendszerek kimerülése azt jelenti, hogy a szervezet nem képes megfelelően védeni saját sejtjeit a szabadgyökök káros hatásával szemben. Egyes antioxidáns anyagok nagymennyiségű bevitele a szervezetbe együtt járt bizonyos betegségek rizikójának csökkenésével. Szeptikus betegeknel a szelénpótlás szignifikánsan javította a kimenetelt és csökkentette a szükséges hemodialízis kezelések számát (Angstwurm és *mtsai.*, 1999). Több más molekula (pl. pentoxyfillin, C-vitamin, melatonin) is az érdeklődés középpontjába került és több laboratóriumi illetve klinikai tanulmány is biztató eredményekkel kecsegtet (González és *mtsai.*, 1996).

1.3.2. N-acetilcisztein

Az elmúlt két évtizedben vetődött fel annak lehetősége, hogy az endogén antioxidánsokéhoz hasonló védelem érhető el, exogén gyökscsapdákkal is, melyek egyik legérdekesebb, és legtöbbet vizsgált reprezentánsa, az N-acetilcisztein (NAC) (Molnar, 2000). Az NAC-t korábban a cystás fibrosisban mucolytikus szerként alkalmazták, illetve napjainkban, is a paracetamol mérgezés okozta májelégtelenség megelőzésére használják (Harrison és *mtsai.*, 1991).

Az NAC a természetes körülmények között is előforduló L-cisztein aminosav derivátuma, mely a következő molekulaszervezettel rendelkezik:



Az NAC közvetlen gyökcsapdaként képes a hipoklórossav, a hidroxil-gyökök és a hidrogén-peroxid eliminálására, ezenkívül képes az intracelluláris glutationraktárak feltöltésére, valamint gátolja a neutrophil granulocyták aggregációját, és elősegíti a nitrogén-monoxid termelést az endotheliumban (Arouma és *mtsai.*, 1989; Peristeris és *mtsai.*, 1992; Cuzzocrea és *mtsai.*, 1999). A feltételezett kedvező hatások ellenére az NAC kezelés megítélése intenzív osztályos betegek esetén ellentmondásos az irodalomban. Több szerző észlelte *in vitro* és *in vivo* az NAC profilaxis kedvező hatását a TNF- α és IL-8 termelésre, valamint az oxigénfelvételre nézve szeptikus shockban, MOF-ben és ARDS-ben (Peristeris és *mtsai.*, 1992; Zhang és *mtsai.*, 1994; Spapen és *mtsai.*, 1998). A tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy az NAC kezelés időzítése fontos tényező lehet a kedvező hatást illetően. Állatkísérletes modellben az NAC-t a szepszis indukciójára használt endotoxin kezelés előtt alkalmazták (Peristeris és *mtsai.*, 1992; Cuzzocrea és *mtsai.*, 1999). Saját korábbi vizsgálataink egy heterogén intenzív osztályos populációban szintén azt mutatták, hogy a korai (kórházba kerüléstől számított 24 órán belüli) NAC kezelés, kedvezően befolyásolhatja a mortalitást (Molnar és *mtsai.*, 1999).

1.4. Célkitűzések

Az intenzív terápia technikai fejlődésének ellenére, a szepszis és szisztémás gyulladáshoz vezető reakció következtében kialakuló többszervi elégtelenség továbbra is a posztoperatív morbiditás és mortalitás vezető oka hasi tumorsebészeti beavatkozások után. (Whooley és *mtsai.*, 2001; Bennett-Guererro és *mtsai.*, 2001). A szervezetet ért inzultusra válaszul kialakuló akut fázis reakció során gyulladáshoz vezető mediátorok széles spektruma szabadul fel. Komplikáló tényező azonban, hogy a folyamatot elindító, a szervezetet károsító behatás és az intenzív osztályra történő felvétel között eltelt idő gyakran ismeretlen. Éppen ezért bármely marker egyetlen mérési eredménye csekély információt jelent a klinikus számára. (Gosling és *mtsai.*, 1988). Az elektív műtétként, tumor miatt végzett nyelőcső-eltávolítás ismert mortalitású és morbiditású beavatkozás. (Svanes és *mtsai.*, 1995). Mivel a műtét időben és az okozott trauma mértékében jól meghatározott, ennél a magas rizikójú betegcsoportnál vizsgáltuk a gyulladáshoz vezető markerek és a klinikai paraméterek változását, s prediktív erejét kimenetelt illetően a korai posztoperatív szakban.

Úgy tűnik, hogy az oxigén szabadgyökök döntő szerepet játszanak a többszervi elégtelenség kialakulásában. Exogén antioxidánsok, mint például az N-acetilcisztein (NAC), adása az endogén antioxidánsokéhoz hasonló védelmet nyújthat az oxigén szabadgyökök szövetkárosító hatásával szemben.

Egy korábbi tanulmányunkban felvetettük annak lehetőségét, hogy egy heterogén intenzív terápiára szoruló beteg populációban a korai (a kórházi felvételtől számított 24 órán belüli) NAC kezelés javíthatja a túlélést (Molnar és *mtsai.*, 1999). Ezért vizsgáltuk, vajon a profilaktikus NAC kezelés, milyen hatást gyakorol a kiterjedt hasi tumorsebészeti beavatkozások okozta gyulladáshoz vezető reakcióra és szervdiszfunkcióra a korai posztoperatív szakban.

2. Betegek és módszerek

2.1. Betegek

2.1.1. Gyulladásos válasz monitorizálása

Tekintettel első tanulmányunk leíró voltára a Régió Etikai Bizottsága a betegek írásos beleegyző nyilatkozatától eltekintett. A vizsgálatba 1998 januárja és 2001 januárja között minden oesophagus tumor miatti nyelőcső-eltávolításon átesett beteget bevontunk, akinél krónikus szervi elégtelenség nem állott fenn az Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II kritériumai alapján (Knaus és *mtsai.*, 1985).

Az összes operációt ugyanazon két sebész által vezetett műtéti csoport hajtotta végre. A daganat laparotomiás illetve thoracolaparotomiás úton került eltávolításra.

2.1.2. NAC terápia hatásának vizsgálata

Második tanulmányunkba a Regionális Etikai Bizottság jóváhagyása után minden olyan beteget bevontunk, akik elektív nyelőcsőeltávolításon, totális gyomorrezekción, Whipple szerinti hasnyálmirigy műtéten, vagy májrezekción estek át. A műtét előtt minden betegről írásos beleegyezést kaptunk. Azokat, akiknél krónikus preoperatív szervdiszfunkció állott fenn (az APACHE II irányelvei alapján), valamint azokat a betegeket, akiknél a tumor inoperábilisnak bizonyult, vagy intraoperatív masszív transfúzióra (>10 E vvt) szorultak, illetve akut reoperációra volt szükség (24 órán belül), kizártuk a vizsgálatból.

Az NAC hatásának leméréséhez, borítékos blokk randomizációt követően, az NAC csoportba került betegek 150 mg kg⁻¹ i.v. bolust követően 12 mg kg⁻¹ h⁻¹ folyamatos infúzióban a műtét időtartama alatt NAC-t kaptak, a placebo csoport betegek ugyanazon mennyiségű 5%-

os dextróz infúzióban részesültek. A műtőben adott kezelésről (NAC vagy placebo), a rutin klinikai és biokémiai vizsgálatokat végző intenzív osztályos orvosoknak és a betegeknek nem volt tudomásuk.

Betegeink mindkét vizsgálat során rutin aneszteziológiai ellátásban, és monitorozásban részesültek: premedikáció benzodiazepinnel; indukció propofollal, izomlazítás atracuriummal; fenntartás isofluránnal, fentanylal; a posztoperatív szakban epidurális fájdalomcsillapítás. A vérképet, artériás vérgázt, valamint a kardiorespiratorikus paramétereket óránként rögzítettük a műtét alatt.

Az operációt követően betegeinket három napig ellenőriztük az intenzív osztályon. Ez idő alatt minden beteg rutin intenzív terápiás monitorizálásban és ellátásban részesült. Az intenzív osztály elhagyásának kritériumai a következők voltak: $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ 35%-os koncentrációjú Venturi-maszkon adagolt O_2 mellett, a bronchiális váladékok maradéktalan kiürítése; MODS ≤ 2 pont; enterális táplálás lehetősége jejunostomás kanülön keresztül valamint fájdalommentesség. A kibocsátáskor minden kritériumnak több mint 24 órán keresztül teljesülnie kellett.

2.2. Pontrendszerek

2.2.1. Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II

A SAPS II pontszámokat, melyet az aktuális állapot súlyosságának felmérésére használtunk, minden betegnél az intenzív osztályra való bekerüléskor határoztuk meg. A pontrendszerben 17 változó alapján (pl. életkor, vérnyomás, szívfrekvencia, fehérvérsejtszám, szérum bikarbonát szint, ITO-ra való bekerülés oka) számítjuk ki a pontokat. A pontszámok összegéből megadott képlet alapján kiszámítható a várható mortalitás százalékos aránya. A

lehetséges értékek 0-tól 140-ig terjednek és a magasabb pontszámok rosszabb prognózist jelentenek (Le Gall és mtsai., 1993).

2.2.2. Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)

A betegek klinikai progresszióját, egy Marshall és mtsai. által kidolgozott és módosított, többszervi elégtelenséget pontozó rendszerrel követtük nyomon, melyben öt szervrendszert értékelünk élettani paraméterek alapján (2.1. Táblázat) (Marshall és mtsai., 1995). A pontokat felvételkor, majd az észlelés első 3 napján ($t_{0,1,2,3}$) határoztuk meg. A respiratorikus rendszert az artériás oxigéntenzió és a belégzett oxigén koncentráció hányadosa a PaO_2/FiO_2 arány jellemzi, a kardiovaszkuláris rendszert a pulzusszám (P), centrális vénás nyomás (CVP) és az artériás középnyomás határozza meg ($P \cdot CVP / MAP$). A vese-, és máj-funkciót, valamint a vérképző rendszert a szérum kreatinin, bilirubin szint és a trombocita szám jellemzi. Az egyes szervfunkciók pontszámait összeadván kaptuk meg a MODS értékét, mely 0-20-ig terjedő skálán, normális működést (0) vagy súlyos többszervi diszfunkciót (4-20) jelent.

2.1. táblázat: Multiple Organ Dysfunction Score

Szervrendszer	Pontszám				
	0	1	2	3	4
Keringés ($P \cdot CVP / MAP$)	<10	10-1	15-20	20-30	>30
Légzés (PaO_2/FiO_2 arány)	>300	226-300	151-225	76-150	<75
Vese (szérum kreatinin)	<100	101-200	201-350	351-500	>500
Máj (szérum bilirubin)	<20	21-60	61-120	121-240	>240
Vérképzőrendszer (thrombocytaszám)	>120	81-120	51-80	21-50	<20

2.3. Beavatkozások

2.3.1. Mintagyűjtés

A laboratóriumi tesztekhez 5 ml artériás vért vettünk Becton-Dickinson mintagyűjtő csövekbe, melyek az elvégzendő méréstől függően tartalmaztak Na-citrátot, vagy EDTA-t. A vérmintákat a centrifugálásig (3000g, 3 percig) +4 °C-on tároltuk. A szérum CRP és PCT meghatározásához a mintákat azonnal lecentrifugáltuk és a szérumot a további mérésekig -20 °C-on tároltuk. A mintákat, ha nem volt lehetőség az azonnali mérésre, általában a levételtől számított egy héten belül analizáltuk.

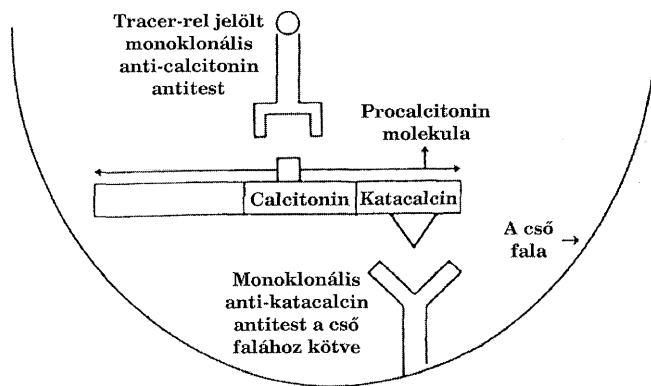
A microalbuminuria meghatározásához vizeletmintákat (kb. 10 ml-t) vettünk a behelyezett hólyagkatéter zsákjából steril Becton-Dickinson mintagyűjtő csövekbe. A mintákat +4 °C-on tároltuk, a vizelet microalbumin és creatinin szint meghatározásáig.

2.3.2. Laboratóriumi vizsgálatok

Szérum C-reaktív protein szintjének meghatározása: A szérum CRP szint ellenőrzéséhez 5 ml artériás vért vettünk preoperatíven (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd az azt követő három napon ($t_1, 2, 3$). A mintákat a fent említett módon lecentrifugáltuk, majd a mérések elvégzéséig -20 °C-on tároltuk. A szérum CRP szint meghatározására lézer nefelometriás módszert alkalmaztunk (Beckman Coulter Image Immunochemistry Analyser, Beckman Coulter Inc., USA) melyhez a reagenseket a Beckman Instruments Inc. biztosította. A laboratórium által meghatározott normál tartomány <10 mg/l volt. A sorozatok közötti „interassay-precízió (CV)” az „alacsony” értékekre <10%, míg a „magas” értékekre <7% volt.

Szérum procalcitonin szint meghatározása: A PCT szintet (normál < 0.5 ng/ml) az operációt megelőzően (t_p), közvetlenül a műtét után (t_0), majd naponta mértük (t_{1-3}), a kereskedelmi forgalomban kapható LUMI[®] test PCT kit segítségével (BRHAMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) immunoluminometriás módszerrel. A kit 12*75 mm-es plasztik csöveket tartalmaz, melyek belső felülete a procalcitonin katalcalcin régiójára specifikus antitesttel van bevonva. A másik, a procalcitonin calcitonin régiójára specifikus antitest, luminescens tracerrel (akridínium észter) jelölt. A kit ezenkívül mosófolyadékot, hat kalibráló és két kontroll oldatot tartalmaz. A módszer két antigén specifikus monoklonális antitest procalcitoninon való kötődésén alapul. (2.1. ábra)

2.1. ábra: A PCT mérése monoklonális antitestek segítségével



A reakció során a procalcitonin e két antitesttel ún. szendvics-komplexet képezve a cső falához kötődik, majd a felesleg kimosása után luminescencia mérést végzünk. A luminescenciás jel kiváltására a BRHAMS Diagnostica GmbH által forgalmazott Basiskit-et használtuk (1. reagens: 0,5% H₂O₂, 0,1 mol/l HNO₃ –ban oldva, 2. reagens: 0,25 mol/l NaOH). A PCT szint meghatározásához a Berthold Biolumat 9507 típusú (Berthold GmbH, Berlin, Germany), két programozható injektorral és a szükséges szoftverrel ellátott fotonyszámláló luminométert használtuk. A luminescens jel kinetikáját az SP 8X (Applied Photophysics Ltd, Surrey, UK) fotonyszámláló detektorával rögzítettük, melyet az általunk épített speciális mintatartóhoz kapcsolunk. A fotonyszámlálót és az eredmény megjelenítésére

használt személyi számítógépet sokcsatornás analízáló és előerősítő berendezés (Atomki, Debrecen és ICA, Budapest, Hungary) segítségével kötöttük össze.

A mérés során 20 μl mintát illetve pozitív és negatív kontrollokat pipettáztunk az antitesttel bevont csövekbe. Ezután mindegyik csőhöz 250 μl traceret adtunk, és horizontális rázatás mellett két órán keresztül, 25 °C-on, fénytől védve inkubáltuk. Az inkubációs idő letelte után öt alkalommal lépésenként emelkedő mennyiségű mosófolyadékkal mostuk a mintákat, majd 15 percig itatóspapíron, fejfelfordított pozícióban szárítottuk őket. Az LB 9507 luminométer injektorait 300 μl 1. reagens (hidrogénperoxid/salétromsav), majd ezt követően 1,2 mp múlva 300 μl 2. reagens (NaOH) injektálására állítottuk be. A háttér lumineszcenciát az első reagens adagolása után 0,5 mp-el végeztük el, és a kapott értéket kivontuk a második reagens beadása után azonnal, 1 mp-en keresztül mért jel értékéből. Hat kalibrációs mérést végeztünk a standard görbék felvételéhez 0,08 ng/ml-500 ng/ml között. A kapott értékekből log/log transzformáció segítségével kalibrációs görbét készítettünk.

A minták analizálása során, a szoftver a regisztrált lumineszcens jeleket a kalibrációs görbe alapján koncentrációra számította át.

Méréseink során az alacsony és magas kontrollokon kívül, negatív kontrollokat is meghatároztunk, melyeknél a PCT szint 0,0 ng/ml volt. Mivel a gyári kontrollok szériaszámtól függően jelentősen eltérő célértékkel bírtak, a koncentrációk helyett a „kell” értékeket 100%-nak vettük és a ténylegesen mért adatokra a 100%-tól való eltérést adtuk meg. Az alacsony kontrollok „kell” értékeire nézve (tartomány: 1.0-1.4 ng/ml) a sorozatok közti pontosság $\pm 40\%$ -ak adódott (n=74) A magas PCT kontrollok „kell” értékei 29,0-66,0 ng/ml között változtak. A sorozatok közti pontosság 12% volt.

Vizelet microalbumin és creatinin szintek meghatározása: Vizeletmintákat vettünk az anesztézia bevezetésekor (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd az azt követő 6, 24, 48, 72-ik órában ($t_{6,24,48,72}$). A microalbumin szintet automatizált lézer nefelometriával vizsgáltuk

(Beckman Coulter Image Immunochemistry Analyser, Beckman Coulter Inc., USA). A betegek vizeletmennyiségében észlelt egyénenkénti variabilitás csökkentésére, pikrinsavas reakció után fotometriás úton meghatároztuk a vizelet creatinin szintet, a Jaffe és mtsai által leírt módosított eljárást követve. (Roche/Hitachi 971, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) (Watts és mtsai., 1988). A microalbuminuriát a vizelet albumin és creatinin koncentrációjának arányával (M:Cr) fejeztük ki; normál érték <10mg/mmol. A sorozatok közötti variabilitás <8%-nak adódott.

2.4. Statisztikai módszerek

Statisztikai analíziseinket az egyetem statisztikusának segítségével végeztük. A vizsgált paraméterek időbeli változását a teljes populációban Wilcoxon teszttel ellenőriztük. A túlélők és nem-túlélők, illetve az NAC és placebo csoport közötti különbséget Mann-Whitney U teszttel és chi-négyzet próbával vizsgáltuk. A folyamatos változók és a mortalitás közötti kapcsolatot többszörös logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk. Statisztikai szignifikancia szintnek $p < 0,05$ fogadtunk el.

A szervdiszfunkciós paraméterek és a biokémiai változók szenzitivitását, specificitását, pozitív illetve negatív prediktív értékeit határoztuk meg a mortalitást illetően. A legjobb cut-off értéket a legjobb szenzitivitású, specificitású és prediktív erejű értéknél választottuk ki. A mortalitásra vonatkozó „receiver operating characteristic” (ROC) görbék és a megfelelő görbe alatti területek kerültek kiszámolásra. Az NAC és placebo csoport közötti különbségeket kétutas ANOVA segítségével is ellenőriztük. A statisztikai analízist a Statistical Program for Social Sciences (SPSS[®]) szoftverrel végeztük Windows[®] operációs rendszer alatt.

3. Eredmények

3.1. A gyulladós válasz monitorizálása, a kimenetel előrejelzése

3.1.1. Demográfiai adatok

A tanulmányunk 36 hónapja alatt 79 beteget vontunk be vizsgálatainkba. Minden betegünk túlélte az első három posztoperatív napot, azonban később közülük 12-en meghaltak az intenzív osztályon (nem-túlélő csoport). A túlélők és nem-túlélők demográfiai adatait a 3.1. táblázat tartalmazza. Az intenzív osztályon eltöltött idő szignifikánsan hosszabb volt a nem-túlélők, mint a túlélők között: medián (interkvartilis tartomány)= 16 (13-20) nap vs. 3 (3-4) nap, $p < 0,001$. A nem-túlélő csoport betegek kivétel nélkül légzési elégtelenség, majd többszervi elégtelenség következtében hunytak el, amely a légzési elégtelenség kialakulásakor egyetlen esetben sem volt kapcsolatba hozható sebészeti szövődménnyel.

3.1. Táblázat Betegeink demográfiai adatai

	Túlélők (n=67)	Nem-túlélők (n=12)	<i>p</i>
Életkor (év)	57 (49-67)	67 (52-75)	NS
Nem (Férfi/Nő)	55/12	10/2	NS
Operáció hossza (perc)	255 (180-390)	290 (191-315)	NS
SAPS II (felvételtkor)	14 (10-21)	21 (13-28)	NS
MODS (felvételtkor)	1 (0-3)	3 (2-4)	0,001

A datainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Mann-Whitney U tesztet, illetve chi-négyzet próbát használtunk.

3.1.2. Klinikai paraméterek

MODS: A MODS pontszámok a tanulmány egész ideje alatt szignifikánsan magasabbak voltak a nem-túlélő csoportban (3.2. táblázat)

3.2. táblázat: A MODS pontszámok alakulása a túlélők és a nem-túlélők között

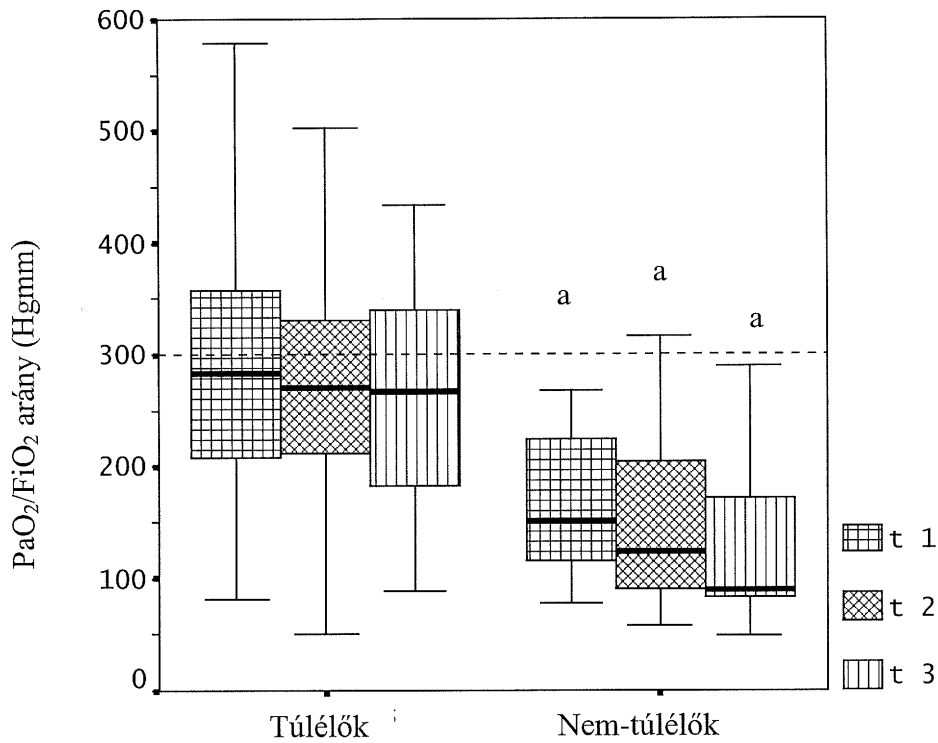
MODS	Túlélők	Nem-túlélők	<i>p</i>
t_1	2 (0-3)	3 (3-4)	0,001
t_2	1 (1-3)	4 (3-4)	0,001
t_3	2 (0-3)	4 (3-5)	0,001

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Mann-Whitney U tesztet használtunk.

Az egyes szervrendszerekre jellemző értékek közül a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány mutatott szignifikáns eltérést az első, második illetve harmadik posztoperatív napon: t_1 : 282 (206-358) vs. 151 (114-227) Hgmm $p < 0,001$; t_2 : 270 (207,5-335) vs. 124,5 (88,5-203,75) Hgmm $p < 0,001$; t_3 : 266,5 (178-340) vs. 90 (80,5-185,75) Hgmm $p < 0,001$. (3.1. ábra)

A thrombocytaszám mindkét csoportban alacsonyabb volt a normálisnál, azonban az első posztoperatív napon szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk a nem-túlélőknél: 180 (152-217) vs. 139 (99,5-177,5) G/l $p < 0,05$. Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a harmadik posztoperatív napon (t_3) a szérumbilirubinszintet illetően a két csoport között: 10,2 (6,77-13,72) vs. 13,05 (10,52-21,87) $\mu\text{mol/l}$ $p < 0,05$. A többi szervdiszfunkciót jelző, illetve a gyulladás klasszikus jelének tekintett paraméterekben (fehérvérsejtszám, testhőmérséklet) nem találtunk különbséget a két csoport között.

3.1. ábra: Légzési paraméterek változása ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány) a túlélő és nem-túlélő csoportban



Az adatokat „box-plot” formájában ábrázoltuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A szaggatott vonal a „normál” értéket jelzi a Multiple Organ Dysfunction Score ajánlása szerint. A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-teszttel ellenőriztük. ^a, $p < 0,001$

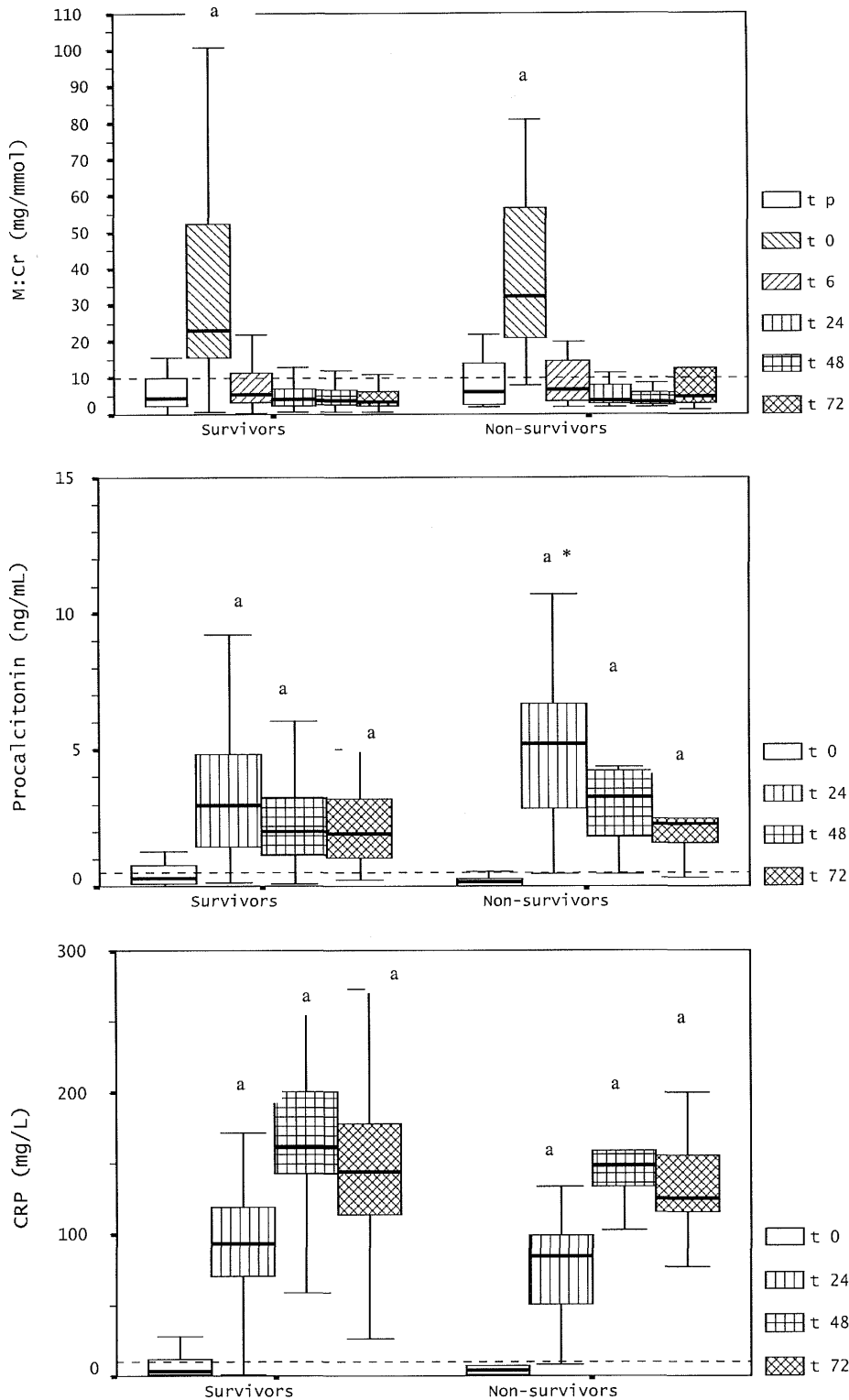
3.1.3. A gyulladási válasz markerei

PCT, microalbuminuria és CRP: A teljes betegcsoportra nézve az ITO-ra való érkezéskor (t_0) a szérumban PCT szint normális volt, azonban a maximális választ 24 órán belül elérve szignifikáns emelkedést mutatott. Ezután, csökkenő tendenciával ugyan, de ezen az emelkedett értéken maradt. Szignifikánsan magasabb PCT szinteket mértünk a nem-túlélő csoportnál a t_{24} időpontban: 5,21 (2,83-6,78) ng/ml vs. túlélők 2,98 (1,41-4,90) ng/ml $p=0,048$. (3.2. ábra)

A teljes betegpopulációt tekintve a preoperatív M:Cr a normális tartományban volt. Az ITO-ra való felvételnél (t_0) szignifikánsan magasabb értékeket észleltünk, de a kóros albuminürítés a felvételt követő hatodik órára normalizálódott, és a továbbiakban nem változott. A M:Cr változásában a két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget. (3.2. ábra)

A szérumban CRP a normális tartományban volt az ITO-ra érkezés idején, majd szignifikáns emelkedést tapasztaltunk, mely a maximális mértékét a felvételt követő 48-ik órában érte el. A két csoport között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget egyetlen észlelési pontnál sem. (3.2. ábra)

3.2. ábra A M:Cr változása a műtét kezdetétől (t_p) a 72-ik posztoperatív óráig (t_{72}), a szérums PCT, és szérums CRP szintek alakulása az ITO-ra való felvételtől (t_0) a 72-ik posztoperatív óráig (t_{72}) a túlélő és nem-túlélő csoportban.



Az adatokat „box-plot” formájában ábrázoltuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A szaggatott vonalak a „normál” értékeket jelzik, M:Cr <10 mg/mmol, PCT <0.5 ng/mL, CRP <10 mg/L. Minden változó kezdeti értékéhez viszonyított különbséget Wilcoxon teszttel vizsgáltuk. ^a $p < 0,001$ vs t_0 . A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-teszttel ellenőriztük. *, $p < 0,05$

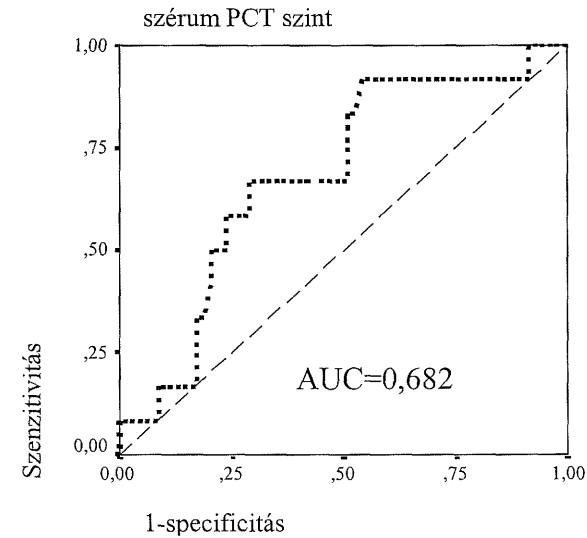
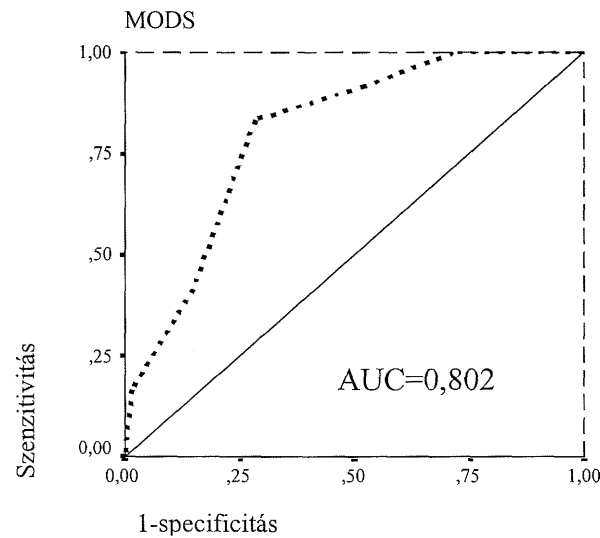
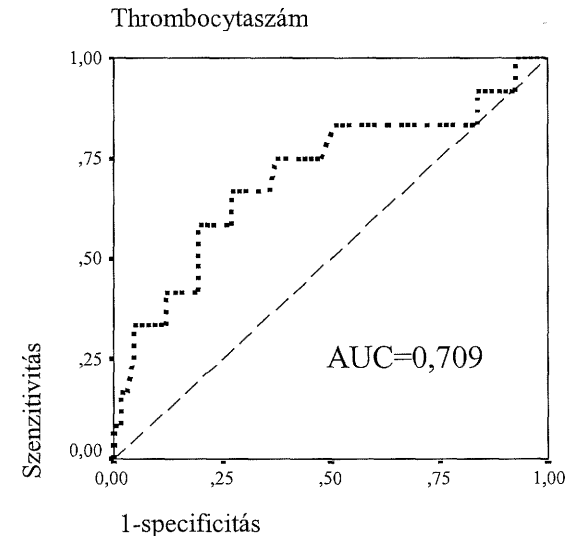
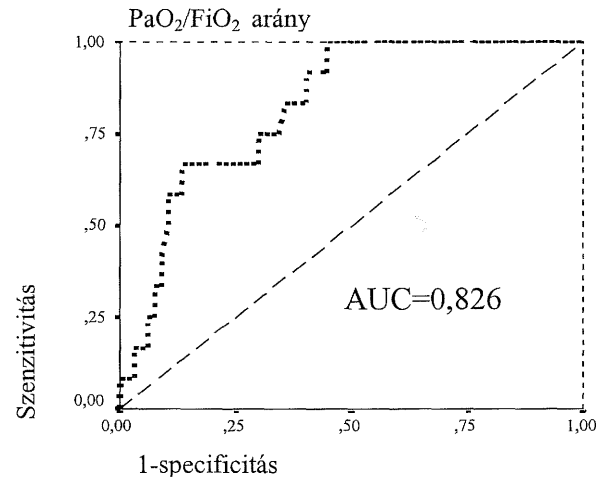
3.1.4. A mortalitás előrejelzése

Annak érdekében, hogy eldönthessük, hogy a két csoport között szignifikáns eltérést mutató paraméterek közül ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány, szérum PCT, thrombocytaszám és MODS) melyik a legalkalmasabb a mortalitás előrejelzésére, ROC görbéket és a megfelelő görbe alatti területeket számoltunk. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány mutatkozott a legmegbízhatóbb paraméternek, görbe alatti terület (AUC)=0,826 (3. ábra) míg a thrombocytaszám, AUC=0,709; a MODS, AUC=0,802 és a szérum PCT, AUC=0,682 kevésbé szenzitív és specifikus markernek mutatkozott. (3.3. ábra)

A különböző cut-off pontokhoz tartozó, mortalitásra vonatkoztatott szenzitivitási, specificitási és pozitív-negatív prediktív értékeket a 3.3. táblázatban tüntettük fel.

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arányra vonatkozó legjobb cut-off pont <260 Hgmm-nél volt, amelynél kisebb érték 92%-os szenzitivitással és 57%-os specificitással jelezte előre a kedvezőtlen kimenetelt. A thrombocytaszámra nézve <170 G/l, 75%-os szenzitivitás, 64%-os specificitás, a MODS-ra >2 pont, 83,3%-os szenzitivitás, 75%-os specificitás, a szérum PCT-re >2,8 ng/ml, 83,3%-os szenzitivitás, 50%-os specificitás. A többszörös logisztikus regressziós analízis eredménye szintén azt mutatta, hogy a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány az egyedüli paraméter, melynek szignifikáns hatása van a kimenetelre: $p=0,005$ $\exp(B)=1,017$, 95%-os confidence intervallum (CI)=1,005-1,030; összehasonlítva a thrombocytaszámmal $p=0,056$ $\exp(B)=1,014$, CI=1,000-1,029; a MODS-al $p=0,775$ $\exp(B)=0,875$, CI=0,379-2,023 és a PCT szinttel $p=0,995$ $\exp(B)=0,996$, CI=0,877-1,132.

3.3. ábra: A mortalitásra vonatkozó „receiver operating characteristic” (ROC) görbék, a görbe alatti területtel (AUC) PaO₂/FiO₂ arány =0,826; thrombocytaszám =0,709; MODS =0,802 és szérum PCT =0,682



3.3. táblázat: A PaO₂/FiO₂ arány, a thrombocytaszám, a MODS pontszám és a szérumban PCT szenzitivitási, specificitási, pozitív-negatív prediktív értékei különböző cut-off pontoknál, a mortalitásra nézve nyelősöműtétek után (n=79) (%)

	Szenzitivitás	Specificitás	PPV	NPV
PaO₂/FiO₂ arány (Hgmm)				
≤20	75	70	33	94
≤60	92	57	29	97
≤100	100	43	30	100
Thrombocytaszám (G/l)				
≤40	55	80	32	90
≤70	75	64	29	94
≤80	83	50	24	95
MODS (pont)				
≥	92	48	24	97
≥	83	75	34	96
≥	42	84	33	88
PCT (ng/ml)				
≥0.5	92	9	16	100
≥0.8	83	50	26	94
≥1.4	67	71	32	93

PPV, pozitív prediktív érték; NPV, negatív prediktív érték

3.1.5. Megbeszélés

Prospektív, leíró tanulmányunkban emelkedett gyulladási markereket találtunk tumor miatti nyelőső-eltávolításon átesett betegeknél. A markerek szintje hasonló, vagy magasabb volt, mint más, korábbi tanulmányokban (Meisner és *mtsai.*, 1998; Lindberg és *mtsai.*, 2002). Ezenkívül a PaO₂/FiO₂ arány, a szérumban PCT szint, a thrombocytaszám és a

MODS szignifikáns különbséget mutatott a túlélők és nem-túlélők között, a posztoperatív időszak első 24 órájában.

Klinikai paraméterek: A MODS szignifikánsan magasabb volt a nem-túlélők között a tanulmány teljes ideje alatt. Bár a MODS nem mutatott szignifikáns befolyást a kimenetelre, más szerzők korábbi észleléseivel összhangban magunk is megbízható paraméternek tartjuk az állapot súlyosságának monitorizálására (Jacobs és *mtsai.*, 1999).

A légzési elégtelenség a posztoperatív komplikációk vezető oka nyelőcsöműtétek után (Svanes és *mtsai.*, 1995; Whooley és *mtsai.*, 2001). Jelen eredményeink összhangban állnak más szerzők korábbi észleléseivel, mivel súlyos légzési elégtelenség alakult ki minden betegünkönél a nem-túlélő csoportban. Kimutatták, hogy a műtét után gyakori a nyelőcsősphincter tónusának csökkenése. Bár kevés adat áll erről rendelkezésre, valószínűsíthető, hogy incidenciája a 30%-ot is elérheti (Orringer és *mtsai.*, 2001). Ez a faktor megnöveli a posztoperatív aspiráció valószínűségét (Jankovic és *mtsai.*, 2000; Brodsky és *mtsai.*, 1999). Betegeinknél nem észleltük a szepszis klinikai jeleit, és ez támogatja azt a hipotézist, hogy a légzési elégtelenség kialakulásának fő oka az észrevétlen posztoperatív aspiráció.

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány volt az egyetlen a vizsgált paraméterek közül, mely szignifikáns hatással volt a kimenetelre. Ezenfelül a ROC görbe analízise alapján a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány bizonyult a legszenzitívebb paraméternek (92%), elfogadható specificitással (57%) a mortalitásra nézve. Ezek az eredmények az sugallják, hogy azon betegeket, akiknél az első posztoperatív napon a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány alacsonyabb, mint 260 Hgmm, fokozott figyelemmel kell monitorizálni és nem tanácsos kihelyezni az intenzív osztályról a légzésfunkció normalizálódásáig. Ezek a betegek lehetnek a potenciális haszonélvezői az agresszívebb intenzív terápiának. A szignifikánsan hosszabb intenzív osztályos ápolási idő, melyet a nem-

túlélőknél tapasztaltunk, ugyancsak megmagyarázható a rosszabb légzési funkció miatt elhúzódó mesterséges lélegeztetéssel.

Ugyan szignifikáns különbséget tapasztaltunk a két csoport között a thrombocytaszám tekintetében, de ezen észlelésünk klinikai haszna további vizsgálatokat igényel. Az alacsony thrombocytaszámot eredményezhette a malignus alapbetegség, a műtéti trauma, vagy a gyulladásoos válasz. A kérdés eldöntésére tanulmányunkban sajnos nem volt lehetőség.

Procalcitonin: Szignifikánsan magasabb PCT szinteket mértünk a nem-túlélők között. Több szerző bebizonyította, hogy a PCT termelés fő stimulusa a bakteriális endotoxin jelenléte a szervezetben (Assicot és mtsai., 1993; Dandona és mtsai., 1994). Minden betegünk profilaktikus antibiotikum terápiaiban részesült, és egyiküknél sem észleltük az infekció klinikai jeleit a tanulmány ideje alatt. Bizonyított, hogy a PCT szint jelentősen megemelkedik baleseti trauma, kiterjedt égési sérülés és különböző, főként hasi sebészeti beavatkozások után, mikrobiológiailag igazolt bakteriális fertőzés jelenléte nélkül is (Meisner és mtsai., 1998; Mimos és mtsai., 1998; Carsin és mtsai., 1997). Több szerző felveti annak a lehetőségét, hogy a szervezetet ért akut inzultusra a bélnyálkahártya permeabilitása megváltozik, elősegítve ezzel a baktériumok transzlokációját a peritoneumba (Riddington és mtsai., 1996; Meisner és mtsai., 2002). Az ilyen módon a véráramba került baktériumok pedig már elindíthatják a PCT szint emelkedését.

Saját észlelésünkkel megegyezően, nemrégiben emelkedett PCT szintet találtak a fertőzés klinikai és mikrobiológiai jelei nélkül kardiopulmonáris bypass műtétet követően (Lecharny és mtsai., 2001). Ez arra enged következtetni, hogy a PCT szint monitorizálásának klinikai relevanciája lehet akkor is, ha egyértelmű infekció nem bizonyítható. A szívsebészeti beavatkozások után például a magasabb PCT szint előre jelezte a kialakuló akut tüdőkárosodást (Hensel és mtsai., 1998). Meisner és mtsai. legújabb megfigyeléseiben, hasonlóan saját tapasztalatainkhoz, az első napon 2 ng/ml-nél magasabb PCT szintet elérő

betegség esetén szignifikánsan magasabb arányban alakult ki posztoperatív szövődmény. (Meisner és *mtsai.*, 2002). A szérumban PCT szint más tanulmányok szerint jól korrelált a szervdiszfunkció mértékével, a szepszis súlyosságával és a szepszisos állapot miatt az intenzív osztályon eltöltött idővel (Whang és *mtsai.*, 1998; Oberhoffer és *mtsai.*, 1999). Jelen tanulmányunkban a ROC görbék analízise azt mutatta, hogy a szérumban PCT szint nem elég szenzitív és specifikus prognosztikus eszköz a kimenetel előrejelzésében. Néhány újonnan megjelent közleményben szintén azt találták, hogy a PCT szint nem specifikus a mortalitással kapcsolatban (Hatherill és *mtsai.*, 2000; Ugarte és *mtsai.*, 1999). Saját betegeinknél a klinikai paraméterek és különösen a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány felülmúlta a szérumban PCT szintet a prediktív érték szempontjából.

Microalbuminuria: Korábbi tanulmányaink, és más szerzők megfigyelési alapján a M:Cr-át a gyulladásos válasz nem-specifikus markereként használtuk. (Gosling és *mtsai.*, 1988; Gosling 1995, MacKinnon és *mtsai.*, 2000). A korábbi tanulmányok arra engedtek következtetni, hogy szoros kapcsolat van a M:Cr és a szisztémásan kialakuló vaszkuláris endothelkárosodás között. (Gosling 1995; Gosling és *mtsai.*, 1996; MacKinnon és *mtsai.*, 2000). Ezt azonban egyre több adat, köztük saját, nemrégiben befejezett tanulmányunk eredményei, kezdi megkérdőjelezni. (De Gaudio és *mtsai.*, 1999; Molnar, Szakmany és *mtsai.*, [közlésre elfogadva, 2002]). A vese ereiben a szisztémás gyulladásos válasz hatására kialakuló gyors és nagymértékű permeabilitás változás és ennek korrelációja a kimenetellel valószínűsítette, hogy a M:Cr rendszeres ellenőrzésének szerepe lehet a kritikus állapotú betegek korai identifikálásában (MacKinnon és *mtsai.*, 2000; De Gaudio és *mtsai.*, 2000). Betegeinknél emelkedett értékeket tapasztaltunk közvetlenül a műtétet követően, mely hat órán belül normalizálódott. A M:Cr gyors változása a sebészi beavatkozás következtében kialakult szövetkárosodásra adott normális válasz része lehet. Kimutatták, hogy a nyílt hasi műtétet követően a M:Cr értéke szignifikánsan megemelkedik és ennek mértéke szoros

kapcsolatban áll a sebészeti beavatkozás súlyosságával (De Gaudio és mtsai., 1999). De Gaudio és mtsai megfigyelései szerint pozitív korreláció áll fenn a M:Cr és a szövetkárosodás kiterjedtsége között baleseti traumát követően (De Gaudio és mtsai., 1999). Tanulmányunkban a M:Cr hasonló kinetikát mutatott mindkét csoportban, statisztikailag szignifikáns különbség nélkül. Betegeinknél, a szérumban kreatinin szint alapján, normális vesefunkciós paramétereket találtunk. Nem tudtunk összefüggést kimutatni a M:Cr által mutatott megnövekedett kapilláris permeabilitás és a nem-túlélő csoportban minden betegnél kifejlődött légzési elégtelenség között. Korábbi tanulmányunkban igen erős korrelációt tapasztaltunk az ITO-ra való felvételkor mért M:Cr és a kimenetel között, egy heterogén intenzív osztályos betegpopulációban (MacKinnon és mtsai., 2000). A két eredmény közti különbség valószínűleg a tanulmányok eltérő céljaival magyarázható. Jelen kísérleteinkbe egy relatíve homogén betegcsoportot vontunk be és a sebészeti beavatkozás kezdetének ismerete sokkal pontosabb mintavételt tett lehetővé.

C-reaktív protein: A pozitív akut fázis fehérje, a CRP a műtét előtt a fiziológiás tartományban volt betegeink többségénél. A nagy szórás valószínűleg a malignus daganat keltette gyulladás miatt volt észlelhető. Az operáció után hatalmas, csaknem hússzoros emelkedést tapasztaltunk és ez a tendencia, bár kisebb mértékben, de a második posztoperatív napon is folytatódott. A vizsgált periódus utolsó napján kisebb csökkenést regisztráltunk, az értékek azonban így is a súlyosan kóros tartományban maradtak. A CRP kinetikája szinte teljesen ugyanolyan volt a túlélő nem-túlélő csoportok összehasonlításakor, így nem tudtuk felhasználni a kimenetel előrejelzésére. Eredményeink összhangban állnak más szerzők észleléseivel, melyek azt mutatták, hogy a CRP megbízható paraméter az infekció jelzésében, azonban emelkedett szintek észlelhetők kiterjedt sebészi beavatkozások után is, fertőzésre utaló jel nélkül (Castell és mtsai., 1990; Yentis és mtsai., 1995; Mimos és mtsai., 1998).

Ugyanakkor, nem volt prediktív értéke a mortalitást illetően (Oberhoffer és *mtsai.*, 1999; Pettila és *mtsai.*, 2002).

3.1.6. Konklúzió

A légzési diszfunkció a posztoperatív komplikációk korai jele és vezető oka. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány a túlélők és nem-túlélők pontos elkülönítését tette lehetővé. Eredményeink alapján azok a betegek, akiknél az első posztoperatív napon a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány kisebb, mint 260 Hgmm sokkal szigorúbb monitorizálást és agresszívebb terápiát igényelnek. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány meghatározása egyszerű és szenzitív módszernek tűnik a kimenetel előrejelzésére a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában.

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arányt magában foglaló MODS megfelelő érzékenységgű pontrendszernek tűnik a mortalitás előrejelzésében, így napi meghatározása javasolt a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában.

A szérum PCT szint rutinszerű monitorizálása kiterjedt hasi műtétek után ígéretesnek tűnik, hiszen az első napi PCT szint szignifikánsan megkülönböztette a túlélő és nem-túlélő csoportot. Eredményeink szerint azonban a PCT szint a mortalitás gyenge prediktorának bizonyult, így további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy milyen szerepet játszik a gyulladási folyamatokban és milyen többlet információt tud nyújtani a klinikus döntéséhez.

A szérum CRP szint a műtét után gyors emelkedést mutatott, azonban a túlélő és nem-túlélő csoport elkülönítését nem tette lehetővé. Hasonlóan a M:Cr-hoz, ahol gyors és szignifikáns emelkedést, majd normalizálódást tapasztaltunk. Megállapítható, hogy a gyulladás ezen szenzitív markerei nem képesek előrejelezni a kimenetelt a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában.

3.2. A profilaktikus N-acetilcisztein terápia hatása a posztoperatív szervdiszfunkcióra és a gyulladásos válaszra

3.2.1. Betegek

Tanulmányunk 26 hónapja alatt 100 beteget vontunk be vizsgálatainkba. Kizárási kritériumainknak megfelelően azonban hét beteget visszavontunk, s adataikat nem vettük figyelembe a végső értékelésnél. Blokk randomizációt követően 47 beteg került az NAC kezelt és 46 a placebo csoportba. A két csoport betegeinek demográfiai adatait a 3.4. táblázat mutatja.

3.4. táblázat: Az NAC és placebo csoport betegeinek demográfiai adatai

	NAC (n=47)	Placebo (n=46)	<i>p</i>
Kor (évek)	60 (49-67)	59 (51-69)	0,706
Nem (Férfi/Nő)	31/16	32/14	0,710
Operáció hossza (perc)	240 (180-300)	240 (164-300)	0,569
Nyelőcsőrezekció	20	22	0,980
Total gastrectomia	17	16	0,854
Pancreas rezekció (Whipple-műtét)	5	7	0,712
Májrezekció	5	1	0,230
SAPS II (felvétélkor)	17 (10-23)	14 (11-19)	0,208
ITO tartózkodás (nap)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,658
Túlélés (T/NT)	40/7	39/7	0,964

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Mann-Whitney U tesztet, illetve χ^2 -négyzet próbát használtunk.

Statisztika, mintaméret meghatározás: A posztoperatív mortalitás nyelőcsőműtétek után kb.: 10%, és még alacsonyabb a többi műtét esetén (Svanes és mtsai., 1995; Bennett-Guerrero és mtsai., 2001). Számításaink szerint ahhoz, hogy a tanulmányunknak 80%-os statisztikai ereje legyen, és a $p < 0.05$ χ^2 -próbával, ha az NAC minimum 5%-kal csökkenti a mortalitást (azaz 10%-os mortalitás a placebo csoportban és 5% az NAC csoportban), úgy csoportonként 435 beteget kellene bevonjunk, ami megvalósíthatatlan egyetlen intenzív osztályon. Továbbá, bár a mortalitás a legfontosabb végpont a kimenetel szempontjából, mégis a kezelés klinikai hatásának felmérésére nem biztos, hogy ez a legmegfelelőbb paraméter.

Korábbi tanulmányunkban a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ aránynak szignifikáns hatása volt a mortalitásra (Szakmány és mtsai., 2001; 2002). Eredményeink alapján, ha az első posztoperatív napon a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 260$ Hgmm, az 92%-os szenzitivitással jelzi a túlélést. Ebben a tanulmányban az átlagos $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 246 \pm 103$ Hgmm volt (Szakmány és mtsai., 2001; 2002). A különböző pontrendszerekben (MODS, "Acute Lung Injury Score") a "normális" respiratorikus funkció a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ Hgmm. Ezért, az általunk meghatározott legkisebb klinikailag fontos különbségnek, amit feltétlenül figyelembe akartunk venni az 50-60 Hgmm volt (azaz: átlag $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 240$ Hgmm a placebo, és 300 Hgmm az NAC csoportban). Ha az első fajú hiba (α) kisebb mint 5%, és a másodfajú hiba (β) 80%, akkor 40-60 beteg vizsgálatára van szükség csoportonként. Előzetes méréseink alapján az első posztoperatív napon mért átlagos PCT szint $5,6 \pm 4,3$ ng/ml volt (Szakmány és mtsai., 2001; 2002). Eredményeink alapján, ha a $\text{PCT} > 2.8$ ng/ml, az 84%-os szenzitivitással jósolja meg a mortalitást (Szakmány és mtsai., 2002). Ezek alapján, a legkisebb klinikailag fontos különbségnek 2,5 ng/ml-t választottunk (azaz 5,3 ng/ml a placebo csoportban, és 2,8 ng/ml az NAC csoportban). Ha az első fajú hiba (α) kisebb mint 5%, és a másodfajú hiba (β) 80%, akkor 50 beteget kellene csoportonként bevonjunk, ami az előző, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, kalkulációval

éppen összhangban volt, ezért a végső mintaméretnek 50 beteget céloztunk meg csoportonként.

3.2.2. Az NAC hatása a klinikai paraméterekre

Az intraoperatív kardiorespiratorikus állapot, a vérkép és vérgáz paraméterek, illetve a vérvesztés tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget az NAC és placebo csoport között. (3.5. táblázat)

3.5. táblázat: Intraoperatív paraméterek és vérpótlás az NAC és placebo csoportban

	NAC (n=47)	Placebo (n=46)	<i>p</i>
MAP ₁ (Hgmm)	71 (64-80)	73 (64-86)	0.534
MAP ₂	72 (61-78)	73 (62-86)	0.134
CVP ₁ (Hgmm)	11 (5-14)	13 (10-16)	0.070
CVP ₂	9 (8-13)	12 (8-14)	0.130
P ₁ (bpm)	82 (78-99)	82 (67-98)	0.655
P ₂	83 (76-92)	82 (73-98)	0.799
Hb ₁ (g/l)	102 (93-110)	101 (96-115)	0.937
Hb ₂	103 (97-116)	111 (99-124)	0.799
Transzfúzió (egység vvt)	3 (2-6)	3 (2-5)	0.863

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Mann-Whitney U tesztet használtunk. ₁: operáció kezdete; ₂: operáció vége; MAP: artériás középnyomás; CVP: centrális vénás nyomás; P: pulzus; Hb: haemoglobin koncentráció.

14 beteg hunyt el az intenzív osztályon, a halál oka minden esetben mellkasi infekció talaján kialakult MOF volt. Egy esetben a pneumonia mellett, a nyelőcsővarrat elégtelensége miatt fellépő mediastinitis okozta a MOF-t.

A naponta meghatározott MODS pontszámok csaknem azonosak voltak mindkét csoportban a tanulmány ideje alatt. (3.6. táblázat)

3.6. táblázat: A MODS pontszámok alakulása az NAC és a placebo csoportban

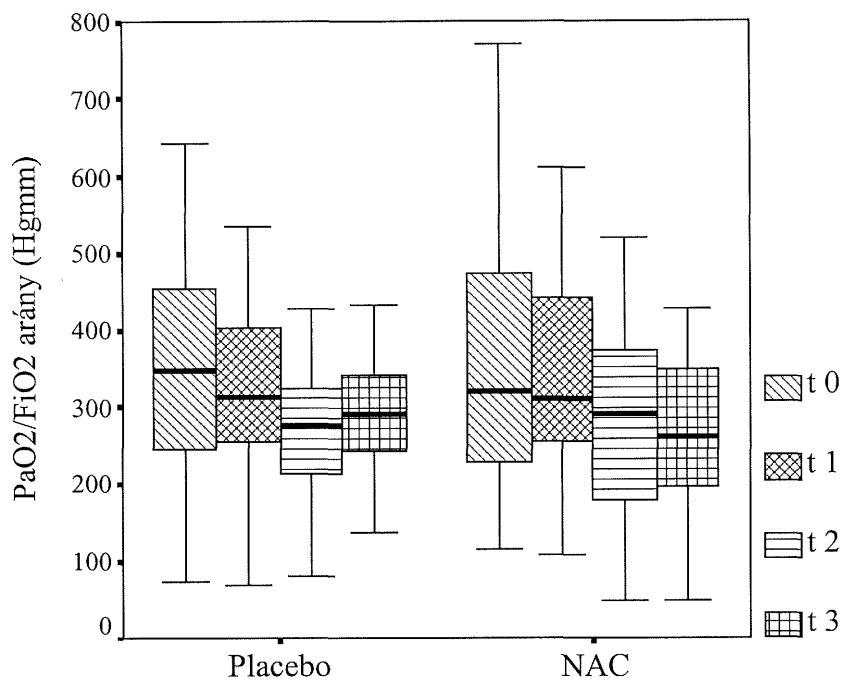
MODS	NAC (n=47)	Placebo (n=46)	<i>p</i>
t ₀	2 (1-3)	1 (1-3)	0,457
t ₁	1 (0-3)	1 (0-2)	0,269
t ₂	1 (2-3)	2 (1-3)	0,864
t ₃	2 (1-3)	2 (1-3)	0,770

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Mann-Whitney U tesztet használtunk.

A PaO₂/FiO₂ arány a normál tartományban volt a t₀ és t₁ időpontokban mindkét csoportban [t₀ medián: 347 interkvartilis tartomány: (246-456) vs. 321 (221-480) Hgmm p=0,831; t₁= 313 (254-410) vs. 310 (245-442) Hgmm p=0,984, placebo vs. NAC], majd a t₂ időpontban enyhe, de nem szignifikáns csökkenés mutatkozott a kiindulási értékekhez képest, majd a t₃ időpontra visszatért a normál tartományba [t₂= 275 (209- 326) vs. 292 (178-376) Hgmm p=0,570 t₃= 345 (290-426) vs. 349 (263- 388) Hgmm p=0,322, placebo vs. NAC]. (3.4. ábra)

Vizsgálatunk ideje alatt a kardiovaszkuláris, vese-, máj-, hematológiai- és neurológiai funkcióit jelző értékek mindvégig a normális tartományban voltak, a kezelt és nem kezelt csoportban egyaránt. (3.7. táblázat)

3.4. ábra: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány változása a placebo és NAC csoportban



Az adatokat „box-plot” formájában ábrázoltuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-teszttel ellenőriztük.

3.7. táblázat: Az egyes szervrendszerekre jellemző paraméterek az NAC és a placebo csoportban

		t ₀	t ₁	t ₂	t ₃
CVS	NAC	2,3 (1,37-2,95)	3,56 (1,07-5,98)	5,44 (1,03-7,47)	5,78 (3,49-7,28)
	Placebo	2,21 (1-5,6)	2,89 (1,88-4,66)	5,92 (3,61-8,14)	4,9 (2,66-7,03)
Vese	NAC	54 (46-67)	58 (48-67)	52 (47-68)	50 (42-59)
	Placebo	57 (48-68)	58 (50-72)	57 (39-63)	57 (43-62)
Máj	NAC	8,2 (4,5-11,1)	9,1 (7,4-12,5)	7,5 (5,9-10,1)	7,2 (6,1-10,6)
	Placebo	9,2 (5,9-15,4)	8,5 (7,3-13)	6,5 (4,9-13)	5,9 (4,9-9,5)
Vérképző rendszer	NAC	130 (69-180)	136 (60-183)	121 (75-188)	102 (81-137)
	Placebo	142 (102-188)	142 (112-188)	126 (111-175)	131 (81-160)
Neurológiai	NAC	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)
	Placebo	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)	15 (15-15)

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. A két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget bármely paraméter, bármely pontban mért értékében. Statisztikai analízishez Mann-Whitney U tesztet használtunk. CVS: kardiovaszkuláris pontszám (HR*CVP/MAP), Vese (szérum creatinin, µmol/l), Máj (szérum bilirubin µmol/l), Vérképző rendszer (thrombocytaszám G/l), Neurológiai (Glasgow Coma Scale)

3.2.3. Az NAC hatása a gyulladási markerekre

PCT, CRP, M:Cr: A PCT és M:Cr hasonló kinetikával változott, mint ezt korábban leírtuk, azaz a preoperatívan és az ITO-ra való érkezéskor normális szérumban PCT a maximális választ 24 órán belül elérve szignifikáns emelkedést mutatott, illetve a preoperatív M:Cr a normális tartományban volt, az ITO-ra való felvételnél szignifikánsan magasabb értékeket észleltünk, de a kóros albuminürítés a felvételt követő hatodik órára normalizálódott. Egyetlen mérési pontban sem észleltünk szignifikáns különbséget a két csoport között. (3.5. ábra)

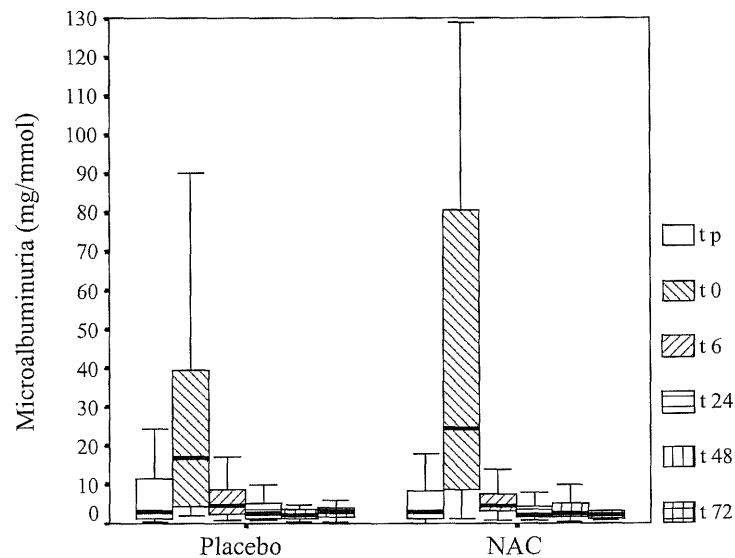
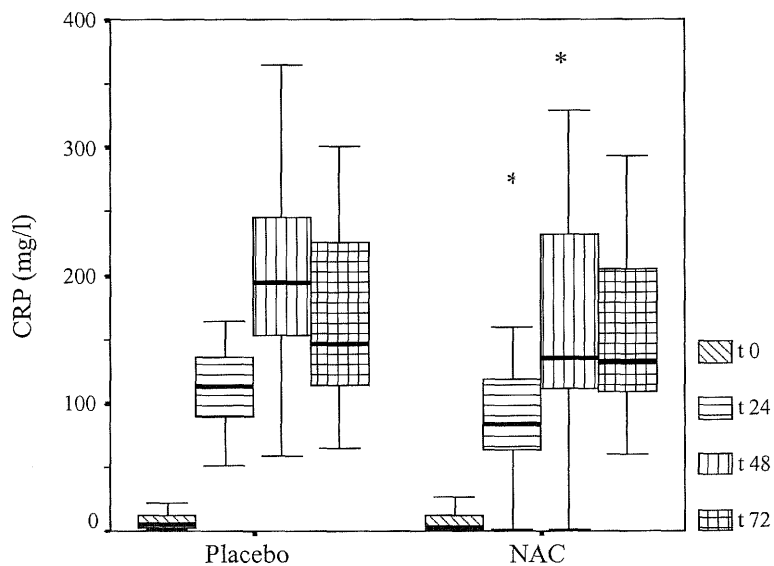
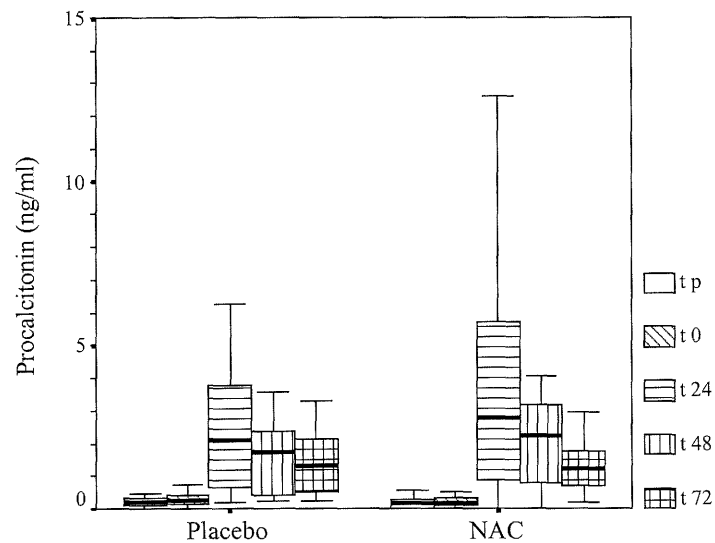
Szignifikánsan alacsonyabb CRP szinteket mértünk azonban a t_{24} és t_{48} időpontokban az NAC csoport betegeinél [t_{24} : medián: 84,5 interquartilis tartomány: (62,48-120,25) vs. 118 (86-137) mg/l; $p=0,020$; t_{48} : 136 (103-232) vs. 195 (154,5-252) mg/l $p=0,013$, NAC vs. placebo]. (3.5. ábra)

3.2.4. Megbeszélés

Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunkban azt találtuk, hogy a profilaktikusan alkalmazott NAC kezelés nem volt hatással a posztoperatív szervdiszfunkcióra, nem okozott változást a PCT és a M:Cr vonatkozásában, azonban szignifikánsan alacsonyabb CRP szinteket észleltünk a kezelt csoportban a posztoperatív 24. és 48. órában, kiterjedt hasi műtétet követően.

3.5. ábra: A szérumban lévő PCT és a M:Cr változása a műtét kezdetétől (t_p) a 72-ik posztoperatív óráig (t_{72}), valamint a szérumban lévő CRP szintek alakulása az ITO-ra való felvételtől (t_0) a 72-ik posztoperatív óráig (t_{72}) a placebo és NAC csoportban.

Az adatokat „box-plot” formájában ábrázoltuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-tesztel ellenőriztük. *, $p < 0,05$



Régóta ismert az oxigén szabadgyökök központi szerepe a MOF patofiziológiájában (Repine és mtsai., 1994; Goode és mtsai., 1995). A szervezet endogén antioxidáns mechanizmusai nyújtanak védelmet az OFR-k károsító hatásával szemben (Ogilvie és mtsai., 1991; Goode és mtsai., 1995). Feltételezhető, hogy exogén antioxidánsok, mint pl. az NAC, az endogén rendszerekhez hasonló védelmet nyújthatnak a szabadgyökök okozta károsodással szemben (Castell és mtsai., 1990; Aruoma és mtsai., 1989). Az NAC közvetlen antioxidáns hatással rendelkezik, ezenkívül gátolja a neutrophil granulocyták aggregációját, valamint elősegíti a nitrogén-monoxid termelést az endotheliumban (Arouma és mtsai., 1989; Peristeris és mtsai., 1992; Cuzzocrea és mtsai., 1999). A feltételezett kedvező hatások ellenére az NAC kezelés megítélése intenzív osztályos betegek esetén ellentmondásos az irodalomban. (Suter és mtsai., 1994; Spies és mtsai., 1994; Peake és mtsai., 1996; Spapen és mtsai., 1998; Molnar és mtsai., 1999). Több szerző észlelte *in vitro* és *in vivo* az NAC profilaxis kedvező hatását a TNF- α és IL-8 termelésre, a lipidperoxidációra valamint az oxigénfelvételre nézve szeptikus shockban, MOF-ben és ARDS-ben (Peristeris és mtsai., 1992; Zhang és mtsai., 1994; Spapen és mtsai., 1998; Ortolani és mtsai., 2000). Mások azonban a granulocyták baktérium eleiminációs képességének csökkenését, valamint romló kardiális teljesítményt tapasztaltak az NAC kezelés hatására (Peake és mtsai., 1996; Koch és mtsai., 1996). Randomizált, kontrollált tanulmányokban nem sikerült kimutatni a mortalitás csökkenését, vagy a gázcsereparaméterek javulását szepszisben illetve akut légzési elégtelenségben (Suter és mtsai., 1994; Spies és mtsai., 1994; Molnar és mtsai., 1999). Ugyanakkor állatkísérletes modellben az endotoxin okozta szepszis letalitása szignifikánsan csökkent az NAC csoportban (Zhang és mtsai., 1994; Villa és mtsai., 2002). Ugyancsak kedvező eredményeket értek el a proteolízis indukálta többszervi elégtelenség kivédésében, patkánykísérletes modellben (Cuzzocrea és mtsai., 1999). Ezen tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy az NAC kezelés időzítése fontos tényező lehet a kedvező hatást illetően. Állatkísérletes modellben az NAC-t a szepszis

indukciójára használt endotoxin kezelés előtt alkalmazták (Zhan és mtsai., 1994; Villa és mtsai., 2002).

Saját korábbi vizsgálataink egy heterogén intenzív osztályos populációban szintén azt mutatták, hogy a korai (kórházba kerüléstől számított 24 órán belüli) NAC kezelés kedvezően befolyásolhatja a mortalitást (Molnar és mtsai., 1999). Ezen előzetes eredményekre támaszkodva célunk a rövidtávú NAC kezelés profilaktikus alkalmazásának vizsgálata volt nagy kockázatú, kiterjedt hasi műtéteken átesett betegekben.

NAC és a klinikai paraméterek, mortalitás, MODS: Nem találtunk szignifikáns különbséget betegeink klinikai progressziójában, melyet a naponta meghatározott MODS pontszámokkal követtünk. Nem észleltük az NAC kezelés mások által leírt kedvező hatását sem a respiratórikus, sem a kardiális, sem a májfunkciós értékek tekintetében (Suter és mtsai., 1994; Spies és mtsai., 1994; Kretzschmar és mtsai., 2001). A kimenetel egyéb paraméterei, mint az ITO-os tartózkodási idő, a lélegeztetett napok száma, illetve a mortalitás sem mutatott különbséget a két csoport között. Korábbi tanulmányunk eredményeivel összhangban a profilaktikus NAC kezelés nem tudta befolyásolni a klinikai kimenetelt kiterjedt hasi műtétek után (Molnar és mtsai., 1999).

NAC és PCT: A szérum PCT a bakteriális szepszis szenzitív és specifikus markere (Assicot és mtsai., 1993). Ugyanakkor, emelkedett PCT szinteket észleltek különböző műtétek után, a bakteriális infekció jelei nélkül (Meisner és mtsai., 1998; Molnar, Szakmany és mtsai., 2000; Lecharny és mtsai., 2001). Saját, korábbi vizsgálatainkban szignifikánsan magasabb PCT szinteket mértünk a nem-túlélőknél, nyelőcsőműtétek után (Szakmany és mtsai., 2001; 2002).

Állatkísérletes modellek és humán vizsgálatok adatai alapján egyre inkább valószínűsíthető, hogy a PCT fő termelődési helye a máj (Kretzschmar és mtsai., 2001; Meisner és mtsai., 2002). Meisner és mtsai anhepatikus állatokban nem észleltek PCT szint

emelkedést nagy mennyiségű endotoxin hatására sem. Májrezekció során emelkedett PCT szinteket mértek, és az emelkedés jól korrelált az alkalmazott ischaemia hosszával (Kretschmar és *mtsai.*, 2001). Ez az oxidatív stressz fontos szerepét jelezheti a PCT termelésben.

Jelen tanulmányunkban a PCT szint nem különbözött szignifikánsan a két csoportnál. Ennek az észlelésnek a pontos okára eredményeink alapján nem tudunk választ adni. Feltételezhető, hogy az NAC fő hatását a májban fejtí ki. Egy nemrégiben megjelent tanulmányban az NAC a hepatosplanchnikus régió keringésére kifejezetten pozitív hatással volt szeptikus betegeknél (Rank és *mtsai.*, 2000). Itt a kedvező keringési paramétereket a cardiac index növekedésével lehetett magyarázni. Megjegyzendő azonban, hogy a szeptikus betegek eleve rossz kardiális funkciójával szemben (mely önmagában is magyarázhatja a rossz splanchnikus keringési viszonyokat), tanulmányunk ideje alatt betegeink mindvégig stabil és változatlan hemodinamikai paraméterekkel rendelkeztek mind a műtét során, mind a korai posztoperatív szakban. Feltételezhető, hogy az esetleges splanchnikus keringésváltozás nem befolyásolta szignifikánsan a máj keringését illetve oxigénellátottságát. Így az NAC nem tudta kifejteni esetlegesen májprotektív hatását. Feltételezésünket, mely szerint az NAC nem képes befolyásolni a szervezet sebészi beavatkozásra adott válaszát, több klinikai tanulmány negatív eredménye is alátámasztja (Suter és *mtsai.*, 1994; Spies és *mtsai.*, 1994; Peake és *mtsai.*, 1996). Az általunk kapott eredményekre adott másik, bár az újabb publikációk alapján kevésbé valószínű magyarázat szerint lehetséges, hogy a PCT termelődése más úton, esetleg más szervekhez kapcsolatosan történik, az oxigén szabadgyököktől függetlenül, így az NAC nincs hatással a folyamatra.

NAC és CRP: Korábbi vizsgálataink, más szerzőkkel összhangban azt mutatták, hogy a CRP megbízható paraméter az infekció jelzésében, azonban emelkedett szintek észlelhetők kiterjedt sebészi beavatkozások után is, fertőzésre utaló jel nélkül. Ugyanakkor, nem volt

prediktív értéke a mortalitást illetően (Castell és *mtsai.*, 1990; Molnar, Szakmany és *mtsai.*, 2000; Szakmany és *mtsai.*, 2001; Pettila és *mtsai.*, 2002). Jelen tanulmányunkban szignifikánsan magasabb CRP szinteket észleltünk mindkét csoportban a kiindulási értékekhez képest, azonban az NAC csoportnál szignifikánsan alacsonyabb volt a CRP szint az első és második posztoperatív napon. Mivel a CRP-t a máj termeli, ezen észlelésünk az NAC hepatocelluláris oxigenizációra és a proinflammatorikus cytokinekre kifejtett kedvező hatásával magyarázható (Aruoma és *mtsai.*, 1989; Peristeris és *mtsai.*, 1992). A CRP produkció fő stimulátorainak az IL-6, IL-8 és a TNF- α tartható, és kimutatták, hogy az NAC képes befolyásolni ezen mediátorok termelődését, így indirekt módon csökkenteni a szérumban a CRP szintet (Hashimoto és *mtsai.*, 2001). Észleléseink összhangban állnak ezen adatokkal. Megjegyzendő azonban, hogy a két csoport között észlelt 40-60 mg/l CRP szintkülönbség klinikai jelentősége még tisztázásra szorul.

NAC és M:Cr: Korábbi vizsgálataink és más szerzők eredményei alapján a M:Cr-t a gyulladásos válasz szenzitív de nem specifikus markereként használtuk (Gosling, 1995; MacKinnon és *mtsai.*, 2000; Molnar, Szakmany és *mtsai.*, 2000). A M:Cr mindkét csoportban a normálisnál magasabb értéket mutatott az ITO-ra való érkezéskor, de hat órán belül visszatért a normális szintre. Korábbi vizsgálatainkban egy heterogén intenzív osztályos betegcsoportot kezeltünk NAC-nel, és nem találtunk szignifikáns különbséget az NAC és placebo kezelt csoportok között a szérumban teljes antioxidáns kapacitásban és a M:Cr-ban (Molnar és *mtsai.*, 1998). Bár Schmidt és *mtsai.* az endotoxin okozta kapilláris átérésztés csökkenését tapasztalták, NAC kezelés hatására, korábbi és jelen eredmények alapján úgy tűnik, hogy az NAC nem tudja kivédeni a gyulladásos válaszként megjelenő fokozott albuminürítést (Schmidt és *mtsai.*, 1997).

Korábbi vizsgálatainkban azt találtuk, hogy a PCT, CRP és a M:Cr szignifikánsan megemelkedtek a sebészi beavatkozást követően. Továbbá, mivel a PCT és a PaO₂/FiO₂ arány

már a posztoperatív 24. órában szignifikánsan különbözött a túlélő és nem-túlélő csoportban, jelen tanulmányunk megtervezésekor alapvetően ezekre az adatokra támaszkodtunk. Az ideális marker az NAC hatásának mérésére jelenleg azonban még nem ismert. Ezért nem zárható ki, hogy a PCT-n, CRP-n és M:Cr-n kívül más biokémiai paraméterek követése eltérő eredményre vezetett volna. Vélhetően, az NAC kezelés időzítése fontos faktor lehet a kiváltott hatásban. Állatkísérletes modellekben az NAC kezelést általában az endotoxinnal indukált szeptikus sokk előtt alkalmazták (Zhang és *mtsai.*, 1994; Villa és *mtsai.*, 2002). Az irodalmi adatok többsége az NAC hatását a gyulladási válasza szeptikus sokkban szenvedő betegeknél elemezte. Természetesen humán beteganyagban, szeptikus sokk illetve ARDS esetén, az előkezelés nem valósítható meg. A kezelés időtartamát illetően az irodalmi ajánlások nagy változatosságot mutatnak, az egyetlen bőlustól a 6 napig tartó folyamatos infúzióig (Molnar, 2000). Amagas NAC dózisok azonban a molekula direkt kardiodepresszív hatása miatt akár ártalmasak is lehetnek (Peake és *mtsai.*, 1996). Tanulmányunkban ezért az általunk már korábban is komplikáció nélkül alkalmazott, s jelenleg a paracetamol túladagolásban standardnak tekintett dózist használtunk (Molnar és *mtsai.*, 1999; Molnar, 2000). Bár nincs határozott javaslat, mégsem zárható ki, hogy a jelen tanulmányban a kezelés több napra történő megnyújtása más eredményt hozott volna.

3.2.5. Konklúzió

Eredményeink azt mutatják, hogy az alacsonyabb szérumszintű CRP szinteket kivéve az NAC profilaxis a többi vizsgált klinikai és biokémiai paramétert illetően nem mutatott szignifikáns hatást összevetve a placebóval.

A fenti eredmények az NAC rutinszerű alkalmazását kiterjedt hasi sebészeti beavatkozásokban nem támasztják alá, valamint további adalékul szolgálnak azokhoz a bizonyítékokhoz, melyek megkérdőjelezzik az NAC indikációját kritikus állapotú betegeknél.

II. A SZEPTIKUS SOKK ÉS A LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG ÚJ MONITOROZÁSI ÉS TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEI

4. Bevezetés

A szeptikus sokk klinikai képét a hypotensio és a többszervi elégtelenség jellemzi, mely a szervezetben nagy mennyiségben megjelenő gyulladáshoz vezető mediátorok hatására alakul ki (Marshall, 2001). A gyulladáshoz vezető válasz során sejtdesztrukció következik be, mely az endothelium érintettsége esetén megnövekedett kapilláris átteresztéshez vezet (Astiz és *mtsai.*, 1995). A megnövekedett szisztémás vascularis permeabilitás a szervezetet ért inzultus hatására (pl. szepszis vagy sebészeti beavatkozás) órák alatt kialakul, s az albumin és a víz extravasatiójához vezet, kialakítva az intersticiális ödémát. Az így kialakult ödéma klinikai paraméterekkel nehezen jellemezhető (Fleck és *mtsai.*, 1985). A ma ismert egyetlen pontos módszer, a radioaktív anyaggal jelölt albumin mérése időigényes, drága és invazív vizsgálat.

Úgy tűnik a vesék képesek a kapillárisok permeabilitásában bekövetkezett kis változások felerősítésére, a korábban részletesen tárgyalt mechanizmus alapján [lásd 17. o.] (Gosling, 1995). Újabb vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a microalbuminuria különböző, a szervezetet ért akut gyulladáshoz vezető behatásokra, pancreatitisre, traumára, ischaemiára és sebészeti beavatkozásokra válaszul is kialakul (Gosling és *mtsai.*, 1988; 1992; Gosling, 1995). Ezekben az állapotokban a microalbuminuria gyorsan megjelenik és általában 48 órán belül lecseng, ha komplikáció nélküli a kórlefolyás. Az eddigi kutatások alapján azonban kevés információ áll rendelkezésre a microalbuminuria diagnosztikus értékéről a megnövekedett kapilláris permeabilitás tekintetében súlyos szepszisben vagy szeptikus sokkban szenvedő betegek esetén.

A szeptikus sokk gyakori komplikációja az akut respiratorikus distress szindróma (ARDS). Az ARDS-es betegek mindegyike súlyos hypoxémiában szenved. A PaO_2/FiO_2

arány több tanulmány szerint is a légzési elégtelenség érzékeny markere (Knaus és *mtsai.*, 1994; Navarrette-Navarro és *mtsai.*, 2000; Szakmány és *mtsai.*, 2002). A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány értékét számos tényező befolyásolja, pl. a lélegeztetés paraméterei, a PEEP, vagy a légzési térfogat. Bár a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány jó mutatója az intrapulmonaris shuntnek, nem tűnik megbízható paraméternek a pulmonaris ödéma súlyosságának megítélésében.

A megfelelő oxigenizáció visszaállítását gyakran csak az endotrachealis intubációt követően alkalmazott gépi lélegeztetés teszi lehetővé. Sajnos, ez a beavatkozás önmagában is tüdőkárosodást idézhet elő. Napjainkban a fiziológiás légzési térfogatokkal végzett „tüdőprotektív” lélegeztetés és a „nyitott-tüdő” koncepció alkalmazásával elkerülhetőnek tűnik a volumen- és barotrauma által okozott további tüdőkárosodás (McIntyre és *mtsai.*, 2000; Brower és *mtsai.*, 2001). Az oxigenizáció javítását a belélegzett oxigénkoncentráció illetve a PEEP növelésével érhetjük el.

A túlzott folyadékpótlás és a megnövekedett vascularis áteresztés ARDS-es betegek esetén is intersticiális folyadékfelfizaporodáshoz vezethet a tüdőben. Az elmúlt húsz év fejlesztéseinek eredményeként a hemodinamikai monitorizálásban a transzpulmonaris indikátordilúciós technika érdekes alternatívát nyújt a hagyományosan használt pulmonaris artériás katéterrel szemben. Ez a technika lehetővé teszi számunkra az intratorakális vérvolumen (ITBV) és az extravascularis tüdővíz (EVLW) mennyiségének becslését. A termodilúciós elven alapuló EVLW és ITBV mérések, igen jó korrelációt mutattak a referenciaként használt kettős indikátordilúciós technika eredményeivel, felcsillantva egy egyszerű, rutinszerűen elvégezhető, megbízható vizsgálat lehetőségét (Sakka és *mtsai.*, 2000). Az EVLW mennyiségének monitorizálása az elmúlt évek kutatásai alapján szenzitívebb markere a nem kardiális okok miatt kialakult pulmonaris ödémának, mint a pulmonaris artériás wedge-nyomás (PAWP), a mellkasröntgen vagy az oxigenizáció (Sibbald és *mtsai.*, 1985; Halperin és *mtsai.*, 1985). Mivel felmerült, hogy az EVLW a tüdősérülés egyik

mutatója lehet, több szerző is vizsgálta az EVLW vezérelt folyadékterápia hatását a kimenetelre, kritikus állapotú betegek esetében (Eisenberger és *mtsai.*, 1987; Mitchell és *mtsai.*, 1992). Az EVLW és a PEEP közötti összefüggéseket csak néhány állatkísérletes tanulmány vizsgálta, egymásnak ellentmondó eredményekkel (Blomquist és *mtsai.*, 1991; Peitzman és *mtsai.*, 1981; Myers és *mtsai.*, 1988; Ruiz-Bailen és *mtsai.*, 1999). Hasonlóképpen, kevés információval rendelkezünk a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány és az EVLW kapcsolatáról (McIntyre és *mtsai.*, 2000).

Két tanulmányunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a microalbuminuria hogyan változik súlyos légzési elégtelenség miatt gépi lélegeztetést igénylő szeptikus sokkos betegeknél, van-e korreláció a microalbuminuria mértéke és az EVLW mennyisége között, illetve milyen összefüggés van az oxigenizáció, a lélegeztetési paraméterek és az EVLW között szeptikus sokk során kialakult ARDS-ben szenvedő betegek esetében.

5. Módszerek

Tekintettel a tanulmányok leíró voltára, a betegek beleegyező nyilatkozatától a régió Etikai Bizottsága eltekintett.

Bevonási kritériumok: súlyos keringési és légzési elégtelenség a következő szempontok alapján:

1- Korai, reverzibilis szeptikus sokk. A szeptikus sokk definíciójakor az American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine konszenzus konferencia kritériumait használtuk (pl. szepszis jelei kiegészülve elhúzódó szisztolés hypotenzióval <90 Hgmm >1 óráig megfelelő folyadékpótlás ellenére, inotróp szerek használata nélkül). „Koraiként” határoztuk meg, ha a szeptikus sokk diagnózisa és a tanulmányba történő bevétel

között kevesebb, mint 24 óra telt el. „Reverzibilisként” akkor definiáltuk amikor a betegek hemodinamikai státusza az inotrópterápia bevezetése után néhány órával stabilizálódott.

2- Kombinált inotróp terápia a keringés támogatására.

3- A súlyos légzési elégtelenség kritériumai a következők voltak: gépi lélegeztetés úgy, hogy a tanulmányba való bekerüléskor a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány < 225 Hgmm. (Ez az érték a MODS pontrendszerben ≥ 2 ponttal jelzi a súlyos légzési elégtelenséget.) Murray-féle „Lung Injury Score” (LIS) $\geq 1,5$ (Murray és *mtsai.*, 1988).

3-A keringési és légzési elégtelenségen kívül a betegek nem szenvedhettek egyéb súlyos szervelégtelenségben (pl. vese, máj, vérképzés) így e szervrendszerek MODS pontszáma kisebb kellett legyen 2-nél)

Kizárási kritériumok: A krónikus szívelégtelenségben (New York Heart Association Class IV), krónikus légzési elégtelenségben (krónikus hypoxia, hypercapnia), krónikus, rendszeres dialíziskezelést igénylő veseelégtelenségben, krónikus májelégtelenségben (biopsziával igazolt cirrózis, portális hypertensio), inzulin dependens diabetes mellitusban szenvedőket, valamint azokat akiknek ismert aortaaneurizmájuk volt kizártuk a vizsgálatból.

Klinikai paraméterek: A betegek klinikai progresszióját, a korábban ismertetett MODS pontrendszerrel követtük [lásd 2.1. táblázat] (Marshall és *mtsai.*, 1995). A pontszámokat észlelés első 3 napján ($t_{1,2,3}$) határoztuk meg. Mivel betegeinket propofol és fentanyl kombinációjával szedáltuk a neurológiai státuszt leíró pontokat nem vettük figyelembe.

Minden beteget nyomáskontrollált üzemmódú gépi lélegeztetésben részesítettünk, ahol a kilégzésvégi nyomás (PEEP, minimum 5 vízcml) értékét a vérgázeredmények függvényében változtattuk. A tanulmány ideje alatt egyik betegünk sem kapott bólusban vagy folyamatos infúzióban izomrelaxánst.

A perifériás ödéma nagyságát naponta ellenőriztük a Diskin és mtsai. által kidolgozott ún. „pitting-score” segítségével (Diskin és mtsai., 1999). A benyomat, („pit”) mélységét a csuklón és a bokán egy ujjal alkalmazott 10 s kompresszió után ellenőriztük. A lehetséges értékek: 1 = nincs ödéma, 2 = 1-2 mm, 3 = 3-4 mm, 4 = \geq 4mm.

Hemodinamikai paraméterek: A tanulmányba való bekerüléskor minden betegnél egy integrált termisztoros artériás termodilúciós katétert (PiCCO, Pulsioath 4F, PV 2016L, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) vezetünk be a femorális artériába. A hemodinamikai paramétereket minden betegnél egyszerű termodilúciós technikával 8 óránként határoztuk meg a bekerüléstől számított 72-ik óráig (t_{1-9}). Az ITBV és EVLW méréséhez 10 ml <10 °C 0,9%-os NaCl oldatot injektáltunk centrális vénás katéteren keresztül. Az oldat beadását nem szinkronizáltuk a légzési ciklussal. Minden mérést háromszor ismételtünk és az eredmények átlagát rögzítettük. A betegek adatainak összehasonlíthatósága érdekében az ITBV és az EVLW értékeit normalizáltuk, s a testfelszínnel (ITBVI, normál tartomány: 850-1000 mL m^{-2}) valamint a testsúllyal (EVLWI, normál tartomány: 5-7 mL kg^{-1}) indexált értékeket elemeztük. A keringési perctérfogat, "cardiac index" (CI), és a szisztémás vascularis rezisztencia index (SVRI) értékeit a fentiekkel egyidőben ugyancsak rögzítettük. Folyadékpótlásra ringer-laktát oldatot és hydroxyetil-keményítő oldatot használtunk a hemodinamikai paramétereknek megfelelően. Ha a hypotensio perzisztált inotrópterápiát indítottunk. Dobutamint 20 μg kg^{-1} min^{-1} dózissal használtunk a cardiac index emelésére, szükség szerint noradrenalinral kiegészítve a SVRI és a vérnyomás normalizálására.

Biokémiai mérések. Minden hemodinamikai méréssel egyidőben artériás vérgázanalízist végeztünk és vizeletmintát vettünk az óradiurézises tartályból a microalbuminuria meghatározására, a korábban ismertetett eljárás alapján.

Az alvadási paraméterek, valamint az egyéb szérum és vérkémiái értékek ellenőrzéséhez (PCT, CRP) 5 ml artériás vért vettünk az első hemodinamikai méréskor, majd naponta (t_{1-3}).

Statisztikai analízis: Adatainkat, mint medián és (interkvartilis tartomány), illetve átlag \pm SD ábráztuk. Az adateloszlás normális eloszlástól való eltérését a Kolgomorov-Smirnov teszt Lilliefors által módosított változatával vizsgáltuk. A normális eloszlást mutató változókat kétutas varianciánálízis segítségével ellenőriztük. A nem-normális eloszlású paraméterek időbeli változását a teljes populációban Wilcoxon teszttel ellenőriztük. Az egyes változók közötti kapcsolat vizsgálatára Spearman-féle rho tesztet, Pearson-féle korrelációs illetve lineáris regressziós analízist használtunk. A statisztikai számításokat a Statistical Program for Social Sciences 10.0 (SPSS[®]) szoftverrel végeztük Windows[®] operációs rendszer alatt. Statisztikai szignifikancia szintnek $p < 0,05$ -t fogadtunk el.

6. Eredmények

6.1. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szeptikus sokkban

2000 decembere és 2002 márciusa között 25 beteget (19 férfit és 6 nőt) vontunk be tanulmányunkba akik közül 19 hunyt el az intenzív osztályon (3 beteg a második napon, 1 a harmadik napon, 15 a tanulmány befejezése után). A demográfiai adatokat az *6.1.1. táblázatban* közöljük.

A naponta meghatározott MODS pontszámok többszervi elégtelenséget jeleztek betegeinknél a tanulmányba való bekerüléskor, s ez szignifikánsan nem változott a vizsgált időszak alatt. (*6.1.2. táblázat*)

A hemodinamikai változók közül sem a CI sem az SVRI nem változott szignifikánsan a tanulmány ideje alatt. A preload monitorizálására használt ITBVI a normális tartományban

volt. Az EVLWI értéke mindvégig szignifikánsan magasabb volt a normálisnál, azonban a kiindulási értékhez képest szignifikáns változást nem tapasztaltunk. (4.1.3. táblázat)

A microalbuminuria a normális tartományban volt a tanulmányba való bekerüléskor, s szignifikáns változást a továbbiakban sem észleltünk. (6.1.3. táblázat) A szérum PCT és CRP értékek minden mérési pontban szignifikánsan magasabbak voltak a normálisnál. (6.1.2. táblázat) A szérum albumin szint minden esetben szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az élettani tartománynál. (6.1.2. táblázat) Az ödéma-score alapján minden betegünkénél a „pit” mélysége meghaladta a 3 mm-t. (6.1.2. táblázat)

Nem tudtunk szignifikáns korrelációt kimutatni sem az EVLWI és a M:Cr ($r = -0.044$, $p=0.599$), sem a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány illetve a M:Cr között ($r = 0.285$, $p = 0.078$). (6.1.1. ábra)

6.1.1. táblázat: Demográfiai adatok (n=25)

Kor (év)	57 (47-66)
Nem (F/N)	19/6
SAPS II (ITO felvételtkor)	32 (18-51)
Kiterjedt műtét	12
Pneumonia	11
Pancreatitis	1
Peritonitis	1
ITO tartózkodás (nap)	20 (9-28)
Túlélés (T/NT)	6/19

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük.

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II;

ARDS Akut Respiratorikus Distress Szindróma; T túlélők, NT nem-túlélő

6.1.2. táblázat: A MODS, a PCT, a CRP, a szérum albumin és az „ödéma-score“ változásai

MODS	normál érték: 0
t ₁	7 (4-8)*
t ₂	7 (5-8)*
t ₃	7 (4-8)*
PCT	normál érték: <0.5ng/mL
t ₁	4.86 (2.07-15.20)*
t ₂	2.7 (1.32-14.80)*
t ₃	3.66 (1.4-12.19)*
CRP	normál érték: <10mg L ⁻¹
t ₁	168 (83.7-222.5)*
t ₂	147 (104-265)*
t ₃	165 (109.5-221.75)*
Albumin	normál érték: 35-45g L ⁻¹
t ₁	16.05 (13.13-18.95)*
t ₂	17.00 (12.90-18.95)*
t ₃	15.60 (14.30-188.50)*
„Ödéma score”	normál érték: 0 (=nincs ödéma)
t ₁	3 (2-4)*
t ₂	3 (3-4)*
t ₂	3 (3-4)*

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Wilcoxon rank sum tesztet használtunk. * P<0.05 a normál értékekhez képest

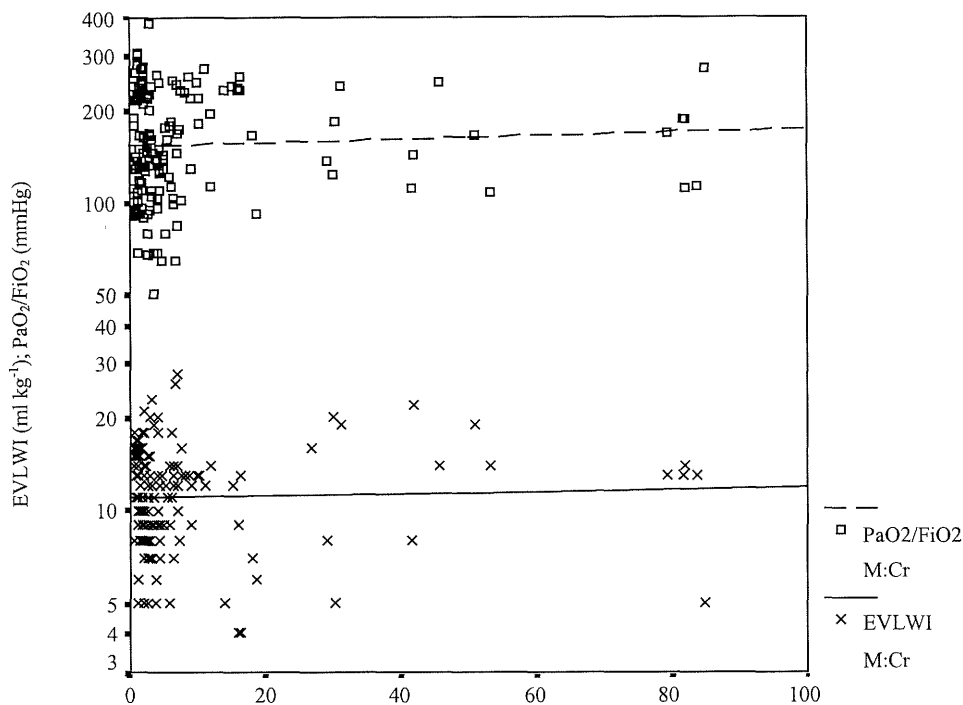
6.1.3. táblázat: Változások a hemodinamikai paraméterekben, a M:Cr-ban és az inotrópterápiában szeptikus sokkban szenvedő betegeknél (n=25)

	CI	SVRI	ITBVI	EVLWI	M:Cr	Dobutamin	Noradrenalin
	L m ⁻²	dyn s cm ⁵	mL m ⁻²	mL kg ⁻¹	mg mmol ⁻¹	µg kg ⁻¹ min ⁻¹	µg min ⁻¹
t ₁	4.16 (3.64-4.65)	1213 (1028-1469)	919 (838-1198)	11 (8-15)*	3.37 (1.37-7.47)	5 (3-8)	8 (5-14)
t ₂	4.00 (3.14-4.52)	1257 (1085-1536)	909 (860-1107)	11 (8-14)*	2.75 (2.05-8.88)	5 (3-9)	8 (6-12)
t ₃	4.44 (4.02-4.72)	1330 (1043-1536)	950 (841-1120)	11 (8-14)*	5.60 (1.64-14.25)	4 (3-8)	7 (4-13)
t ₄	4.21 (3.48-4.54)	1368 (995-1474)	864 (811-1052)	11 (7-15)*	3.70 (1.40-7.40)	5 (3-9)	8 (4-13)
t ₅	4.40 (3.23-5.23)	1200 (1000-1438)	917 (865-1062)	10 (8-14)*	2.85 (2.03-8.60)	5 (4-8)	9 (5-15)
t ₆	3.94 (3.09-4.63)	1245 (1052-1586)	921 (813-1106)	11 (9-15)*	2.82 (1.28-8.60)	4 (3-8)	9 (4-13)
t ₇	4.17 (3.33-4.86)	1523 (1092-1864)	936 (872-1051)	12 (9-15)*	3.75 (1.65-7.58)	6 (4-9)	9 (5-14)
t ₈	4.49 (3.56-5.00)	1197 (1043-1410)	901 (845-1070)	10 (8-14)*	3.49 (2.00-6.33)	6 (3-8)	8 (4-12)
t ₉	4.64 (3.66-5.24)	1513 (1018-1848)	976 (917-1068)	10 (8-13)*	3.89 (1.57-16.05)	5 (4-9)	8 (5-14)

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. * $P < 0.05$ a normál értékekhez képest. Statisztikai analízishez Wilcoxon rank sum tesztet használtunk. CI: cardiac index (normál érték 3.5-4.5 l m⁻²); SVRI: szisztémás vascularis rezisztencia index (normál érték 1200-1600 dyn s cm⁵); ITBVI: intratorakális vérvolumen index (normál érték 850-1000 ml m⁻²); EVLWI: extravascularis tüdővíz index (normál érték 5-7 ml kg⁻¹); M:Cr: microalbumin:creatinin arány (normál érték < 10 mg mmol⁻¹)

6.1.1. ábra: Korreláció a M:Cr és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány, illetve a EVLWI között

Magyarázat a szövegben.



6.1.1. Megbeszélés

Az endotheliális funkcióváltozás direkt mérése klinikai körülmények között jelenleg nem megoldható. Sok különböző próbálkozás történt a vascularis permeabilitásban bekövetkezett változás mérésére, legtöbb azonban kudarcba fulladt, mivel használhatóságuk, vagy megbízhatóságuk csekélynek bizonyult (Tucker és *mtsai.*, 1997). Jelen tanulmányunkban a microalbuminuria, a extravascularis tüdővíz illetve a perifériás ödéma változásait követtük nyomon, melyek mindegyike indirekt mutatója lehet a kritikus állapotú betegekben létrejövő szisztémás kapillaris átérésztésnek. Meglepő módon, normális M:Cr értékeket mértünk a septicus sokkban szenvedő betegeknél, míg az EVLWI és a perifériás ödéma mértéke szignifikánsan megemelkedett. Továbbá, nem találtunk szignifikáns összefüggést a microalbuminuria és az oxigenizáció illetve a EVLWI mértéke között.

Korábbi vizsgálatok alapján úgy tűnik, a vesék képesek a kapilláris permeabilitásban bekövetkező változások felerősítésére, mivel glomeruláris átteresztésben történő kis módosulás is a M:Cr nagymértékű változásához vezet (Gosling, 1995). Ezenkívül, a vesék albuminürítésének megnövekedését észlelték több akut gyulladással járó állapotban. Gosling és mtsai. a megfigyelték, hogy az albuminürítés változása szoros összefüggést mutat a sebészi beavatkozás kiterjedtségével (Gosling és mtsai., 1988). Más tanulmányok, köztük saját, a nyelőcsőműtétek hatását vizsgáló kutatásaink is megerősítették ezt (De Gaudio és mtsai., 2000; Molnar, Szakmany és mtsai., 2000; Szakmany és mtsai., 2001). Több szerző megerősítette, hogy a traumás sérülést követően is megjelenik a M:Cr (Gosling és mtsai., 1994; De Gaudio és mtsai., 1999). Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a M:Cr mérésének az akut szakban, a szervezetet ért inzultust követő 6-48 órában lehet különös fontossága. (Gosling, 1995; De Gaudio és mtsai., 2000; MacKinnon és mtsai., 2000). A korábbi tanulmányokkal ellentétben jelen vizsgálatunkban nem észleltünk emelkedett M:Cr értékeket. Az ellentmondás egyik oka lehet, hogy míg korábban a szervezetet ért inzultus után közvetlenül (pl. trauma, sebészi beavatkozás miatti ITO felvételkor) az akut fázis reakció ideje alatt mértek emelkedett szinteket, addig betegeink már a gyulladós reakció akut fázisán túl, a többszervi elégtelenség állapotában voltak, melyet a magas MODS pontszámok mellett az emelkedett szérum CRP és PCT értékek is megerősítettek. Míg a kóros M:Cr órák alatt kialakul, addig a gyulladós választ jelző PCT és CRP szintek csak 24-48 óra múlva érik el maximumukat (Szakmany és mtsai., 2001). Mivel a PCT és CRP szintek nem változtak szignifikánsan a vizsgálat ideje alatt, feltételezhető, hogy betegeinknél a gyulladós reakció akut stádiuma már a tanulmányba kerülés előtt több mint 48 órával lezajlott.

A M:Cr fontos előrejelzője lehet a kimenetelnek, és a szervdiszfunkció kialakulásának. Korábbi adatok szerint jó korrelációt mutatott az Injury Severity Score (ISS) és a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) pontszámokkal, posztoperatíván kialakult szepszisben

szenvedő betegeknel (De Gaudio és mtsai., 1999; 2000). Egy nemrégiben megjelent előtanulmányban jó szenzitivitással és specificitással jelezte előre az akut légzési elégtelenség, illetve a többszervi elégtelenség kialakulását kritikus állapotú betegeknel (Abid és mtsai., 2001). Korábbi vizsgálatainkban, melyet heterogén intenzív osztályos betegpopuláción végeztünk, a felvételt követő 6-ik órában mért M:Cr szignifikáns különbséget mutatott a túlélők és nem-túlélők között (MacKinnon, Molnar és mtsai., 2000). Egy kis betegszámú tanulmányban szignifikáns korrelációt találtak a M:Cr és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány között (Gosling és mtsai., 1994). Jelen eredményeinkben, összhangban De Gaudio és mtsai. megfigyeléseivel, nem tudtunk kimutatni szignifikáns összefüggést M:Cr és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány között (De Gaudio és mtsai., 2000). A legtöbb esetben a M:Cr és a kimenetel valamint a szerveleltelenség közötti összefüggést a szisztémás vascularis permeabilitás növekedésével magyarázzák, mely súlyos esetben a többszervi elégtelenség kialakulásához vezethet. Ezt a megállapítást azonban nem támogatják egyértelmű bizonyítékok. Kevés információnk van arról, milyen kapcsolat van a M:Cr és a kapilláris átérésztés mértéke között súlyos szepszis esetén. Néhány adat utal csak arra, hogy prediktív értéke lehet a többszervi elégtelenség kialakulására nézve, intenzív osztályos betegek esetében (De Gaudio és mtsai., 2000; Abid és mtsai., 2001). Szeptikus sokkban szenvedő betegeknel azonban senki nem vizsgálta a M:Cr változását az intersticiális pulmonaris ödéma illetve a periférián megjelenő, subcutan ödéma vonatkozásában. A szerzők tudomása szerint ez az első tanulmány mely megkérdőjelezi a hipotézist, miszerint a M:Cr a szisztémás kapilláris átérésztés indirekt markere lenne. Vitára adhat okot, hogy tanulmányunkban a M:Cr normál tartományát másokkal szemben nem $<3\text{mg mmol}^{-1}$ -ban hanem $<10\text{mg mmol}^{-1}$ -ban állapítottuk meg, így az általunk észlelt értékek, ahol a mediánok $2.75\text{-}5.60\text{mg mmol}^{-1}$ között változtak, kórosan emelkedettek voltak-e. Korább, heterogén intenzív osztályos betegpopuláción végzett megfigyeléseinkben azonban a M:Cr $<3\text{mg mmol}^{-1}$ cut-off érték csak 50%-os szenzitivitással

és 85%-os specificitással jelezte előre a mortalitást (MacKinnon, Molnar és *mtsai.*, 2000). Ennek alapján úgy érezzük, magasabb „normáltartomány” kijelölésére van szükség ITO-n, mivel betegek több különböző problémával küszködnek (pl. kor: >40 év, hipertenzió, dohányzás, posztoperatív állapot) melyek mindegyike önmagában is felelős lehet az emelkedett a M:Cr-ért (Gosling és *mtsai.*, 1995). A szisztémás vascularis permeabilitás tekintetében nehéz egyértelmű magyarázatot találni eredményeinkre. Több szempontot is figyelembe kell venni: egyrészt a kapillaris permeabilitás mértéke szervenként változhat. Az ún. „kapillaris permeabilitás felszínre indexelt értéke” az albuminra nézve $0.20 \text{ mL min}^{-1} 100\text{g}^{-1}$ a tüdőben, $0.10 \text{ mL min}^{-1} 100\text{g}^{-1}$ a subcutan szövetben, míg csak $0.01 \text{ mL min}^{-1} 100\text{g}^{-1}$ a vesékben és $0 \text{ mL min}^{-1} 100\text{g}^{-1}$ az agyban (Taylor és *mtsai.*, 1994). Így a megnövekedett kapillaris áteresztés különbözőképpen manifesztálódhat egyes szervekben, mind a megjelenés idejét, mind a mértékét tekintve. Ezért a De Gaudio és *mtsai.* által feltett kérdés: „A glomerularis permeabilitásban bekövetkezett emelkedés mindig együttjár-e a szisztémás kapillaris áteresztés emelkedésével?” egyelőre megválaszolatlan, bár eredményeink a „nem mindig” választ sugallják (De Gaudio és *mtsai.*, 1999). A másik szempont, hogy a korábban közölt eredményekben nem szerepel a betegek szérum albuminszintje, mely jelen tanulmányunkban kórosan alacsonynak bizonyult. Annak eldöntésére, vajon a hypalbuminaemia befolyásolja-e a vesék albuminürítését, további vizsgálatok szükségesek.

Az emelkedett EVLW és a jelentős perifériás ödéma, valamint a generalizált kapillaris áteresztés kapcsolatának vizsgálata nem lehet célja tanulmányunknak, hiszen egyéb tényezők, mint a kapillarisok falának áteresztőképessége is befolyásolhatja ezt.

6.1.2. Konklúzió

Jelen tanulmányunkban emelkedett EVLW-t, jelentős perifériás ödémát és az általunk $<10\text{mg mmol}^{-1}$ -ban meghatározott normál értéknél alacsonyabb M:Cr-t találtunk septicus sokkban

szenvedő betegeknél. Nem találtunk korrelációt sem a M:CR és az EVLW sem a M:Cr és a PaO₂/FiO₂ arány között. Eredményeink alapján a microalbuminuria nem javasolható a szisztémás kapilláris átérésztést nyomonkövető paraméternek, kritikus állapotú betegek esetében.

További vizsgálatok szükségesek a szisztémás ödéma patofiziológiájának megértéséhez, és ahhoz, hogy megtaláljuk az ideális módszert a vascularis permeabilitásban bekövetkezett változások követésére.

6.2. Az extravascularis tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata

ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknél

2001 januárja és 2002 februárja között 23 szeptikus sokk során kialakult ARDS-ben szenvedő beteget (19 férfit és 4 nőt) vontunk be tanulmányunkba, közülük 17-en hunytak el az intenzív osztályon. A demográfiai adatokat az 6.2.1. táblázatban közöljük.

A naponta meghatározott MODS pontszámok többszervi elégtelenséget jeleztek betegeinknél a tanulmányba való bekerüléskor, s ez szignifikánsan nem változott a vizsgált időszak alatt (6.2.1. táblázat). A tüdőszövet mérését jelző LIS értékek közepes és súlyos károsodást jeleztek (6.2.1. táblázat).

A hemodinamikai változók közül a CI, a SVRI és az ITBVI mindvégig a normális tartományban voltak. Az EVLWI a referencia tartománynál mindvégig szignifikánsan magasabb értékeket mutatott (6.2.2. táblázat). A PaO₂/FiO₂ arány minden észlelési pontban szignifikánsan alacsonyabb volt a normálisnál (6.2.2. táblázat). A PEEP mértéke minden betegünkönél meghaladta az 5 vízcm-t (6.2.2. táblázat).

6.2.1. táblázat: Demográfiai és klinikai adatok

	n=23
Kor (év)	54±15
Nem (F/N)	18/5
Diagnózis az ITO felvételnél	
Kiterjedt műtét	12
Pneumonia	9
Pancreatitis	1
Peritonitis	1
ITO tartózkodás (nap)	21±11
MODS:	
t ₁	7 ± 2
t ₂	7 ± 2
t ₃	7 ± 2
LIS	
t ₁	3 ± 1
t ₂	3 ± 1
t ₃	3 ± 1

Adatainkat mint átlag±SD közöljük. MODS: Multiple Organ Dysfunction Score; LIS: Lung Injury Score

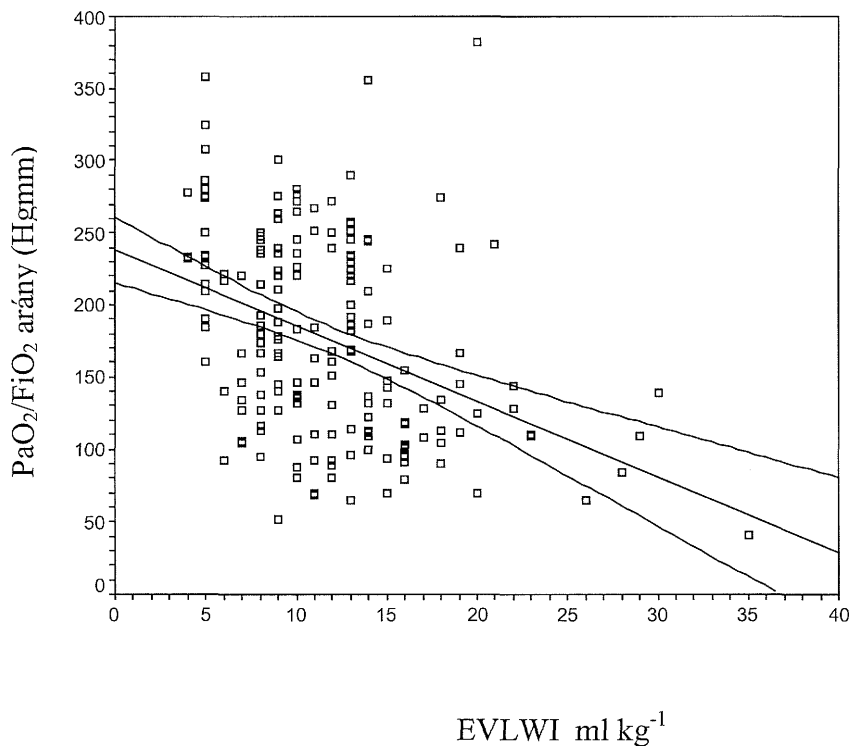
6.2.2. táblázat: A hemodinamikai paraméterek, a PaO₂/FiO₂ arány és a PEEP változásai ALI/ARDS betegeknél (n=23)

	CI	SVRI	ITBVI	EVLWI	PaO ₂ /FiO ₂ arány	PEEP
	l m ⁻²	dyn s cm ⁵	ml m ⁻²	ml kg ⁻¹	Hgmm	vízcm
t ₁	4.23 ± 0.75	1210 ± 225	1036 ± 218	12 ± 6*	150 ± 61*	12 ± 4
t ₂	3.99 ± 0.90	1292 ± 289	1070 ± 447	12 ± 7*	151 ± 66*	12 ± 4
t ₃	4.45 ± 0.81	1301 ± 264	976 ± 185	12 ± 6*	176 ± 68*	12 ± 4
t ₄	4.09 ± 0.65	1305 ± 330	952 ± 218	11 ± 6*	164 ± 70*	12 ± 4
t ₅	4.29 ± 0.93	1240 ± 352	975 ± 216	11 ± 5*	179 ± 68*	12 ± 5
t ₆	4.17 ± 1.02	1286 ± 310	930 ± 183	11 ± 4*	182 ± 70*	12 ± 5
t ₇	4.37 ± 1.33	1420 ± 413	980 ± 142	12 ± 4*	189 ± 86*	12 ± 5
t ₈	4.54 ± 1.40	1238 ± 311	981 ± 203	11 ± 4*	176 ± 58*	12 ± 5
t ₉	4.60 ± 1.08	1468 ± 450	1012 ± 203	10 ± 3*	173 ± 69*	11 ± 5

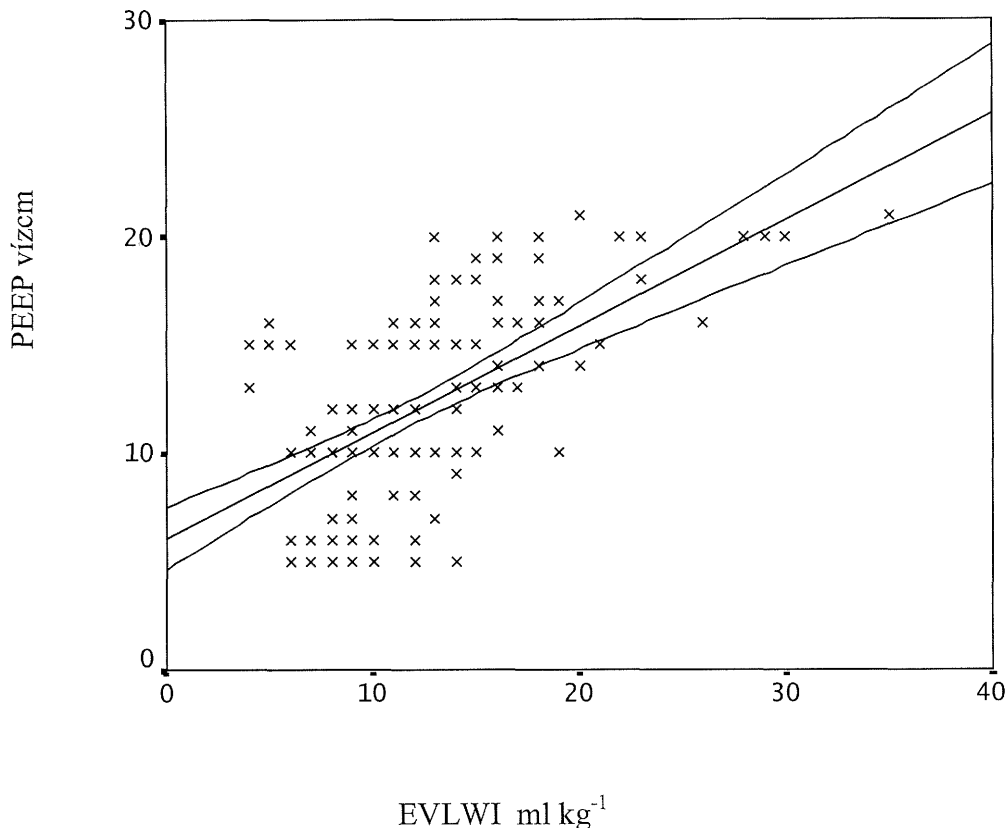
Adatainkat mint átlag±SD közöljük. * P<0.05 a normál értékekhez képest Statisztikai analízishez ANOVA-t használtunk. CI: cardiac index (normál érték 3.5-4.5 l m⁻²); SVRI: szisztémás vascularis rezisztencia index (normál érték 1200-1600 dyn s cm⁵); ITBVI: intratorakális vérvolumen index (normál érték 850-1000 ml m⁻²); EVLWI: extravascularis tüdővíz index (normál érték 5-7 ml kg⁻¹); PEEP: pozitív kilégzésvégi nyomás

Az általunk vizsgált paraméterek egyike sem változott szignifikánsan a kiindulási értékekhez képest (CI: $\chi^2=6.783$, $df=8$, $p=0.560$; SVRI: $\chi^2= 5.255$, $df=8$, $p=0.730$; ITBVI: $\chi^2= 4.242$, $df=8$ $p=0.835$; EVLWI: $\chi^2=2.000$, $df=8$, $p=0.981$; PaO_2/FiO_2 ratio: $\chi^2=5.227$, $df=8$, $p=0.733$; PEEP: $\chi^2=42.886$ $df=8$, $p=0.980$). Szignifikáns negatív korrelációt találtunk az EVLW és a PaO_2/FiO_2 arány között ($r= -0.388$, $n=189$, $p<0.001$; 6.2.1. ábra), míg az EVLW és a PEEP között szignifikáns, pozitív összefüggés mutatkozott ($r=0.557$, $p<0.001$; 6.2.2. ábra).

6.2.1. ábra: Korreláció a PaO_2/FiO_2 arány és az EVLWI között



6.2.2. ábra: Korreláció a PEEP és az EVLWI között



A lineáris regressziós modell felállítása során, megfelelő érzékenységű modellben ($F_{1,187}=33.071$, $p<0.001$, módosított $R^2=0.15$), a következő képletet tudtuk meghatározni:
 $PaO_2/FiO_2 = -5.23 \times EVLWI + 238.03$ (Hgmm) [$r = -0.388$, $p < 0.001$].

Egy *post hoc* analízis során betegeinket „alacsony” és „magas” PEEP csoportba soroltuk. A cut-off pontnak a teljes mintára vonatkoztatott medián PEEP értékét, 10 vízcm-t határoztunk meg. A két csoport adatait az 6.2.3. táblázat mutatja. Nem találtunk szignifikáns különbséget az oxigenzációban, a $PaCO_2$ szintben illetve az alkalmazott nyomásamplitúdóban, míg szignifikáns eltérés mutatkozott az EVLW-t illetően az „alacsony” és „magas” PEEP csoportban.

6.2.3. táblázat: Különbségek az „alacsony” és „magas” PEEP-el lélegeztetett csoportokban

	„Alacsony”	„Magas”	<i>p</i>
	n=43	n=129	
PaO ₂ /FiO ₂	175 ± 56	170 ± 73	0.730
Hgmm			
pCO ₂	44 ± 8	46 ± 11	0.155
Hgmm			
ΔP (PIP-PEEP)	20 ± 4	20 ± 6	0.960
vízcm			
EVLW	9 ± 2	13 ± 5	0.001
ml kg ⁻¹			

Adatainkat mint átlag±SD közöljük. Statisztikai analízishez ANOVA-t használtunk. „Alacsony”: PEEP ≤ 9 vízcm; „magas” PEEP ≥ 10 vízcm.

6.2.1. Megbeszélés

Tanulmányunkban szignifikáns negatív korrelációt találtunk az EVLW és a PaO₂/FiO₂ arány vonatkozásában, míg szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott az EVLW és a PEEP között, szepszis során kialakult ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknél.

A *post hoc* analízis során az „alacsony” és „magas” PEEP csoportok közötti különbség elemzését követően feltételezzük, hogy az EVLW hatása az oxigenizációra nemcsak az alveolo-kapilláris távolság megnövelésében keresendő, hanem az intrapulmonaris shunt növekedésében mely az alvolaris atelektázia eredményeként alakul ki. Másszóval, a magasabb

EVLW súlyosbította az atelektázist, melyet magasabb PEEP alkalmazásával kellett kompenzálnunk.

EVLW és ARDS: A súlyos tüdősrüléshez, vagy ARDS-hez gyakran társul szeptikus sokk, mely az intravazális folyadék redisztribúciójához és így elégtelen oxigénszállító kapacitáshoz vezet (Montgomery és mtsai., 1985). Több szerző kimutatta, hogy a túlzott folyadékbevitel magas EVLW értékeket eredményez, szeptikus és ALI/ARDS-ben szenvedő betegekben (Costello és mtsai., 1987; Eisenberg és mtsai., 1987; Davey-Quinn és mtsai., 1999). Továbbá, a magas EVLW értékek rosszabb kimenetelt jeleztek (Davey-Quinn és mtsai., 1999). Több, kis betegszámú retrospektív, vagy leíró tanulmány eredménye azt sugallja, hogy az EVLW csökkentése javíthatja a kimenetelt ARDS-ben (Bone, 1978; Costello és mtsai., 1987; Simmons és mtsai., 1987). Schuster és mtsai két prospektív vizsgálatban azt találták, hogy a gépi lélegeztetés hossza, az intenzív osztályon illetve a kórházban eltöltött idő szignifikánsan rövidebb volt azoknál a betegeknél, ahol a folyadékterápiát csak az előre meghatározott EVLW értékek eléréséig folytatták, szemben azokkal a betegekkal, ahol a terápia a PAWP értékek változása alapján módosult (Eisenberg és mtsai., 1987; Mitchell és mtsai, 1992).

EVLW és PaO_2/FiO_2 arány: Jelen vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést tudunk kimutatni az EVLW és a PaO_2/FiO_2 arány között, szemben más szerzők eredményeivel (Eisenberg és mtsai., 1987; Schuller és mtsai., 1991; Mitchell és mtsai, 1992). Eisenberger és mtsai a két változó közötti kapcsolat hiányát két okkal magyarázták. Az intersticiális ödéma akkumulációja főként az alveoláris szeptumban jelentkezik, így kevésbé módosítja az oxigén diffúziós útját (Bongard és mtsai., 1984). Másrészt a pulmonaris vaszkulátúra kiterjedt okklúziója a fennmaradó erek fokozott perfúziójához vezethet, így csökkentve a normális oxigénfelvételhez szükséges időt (Zapol és mtsai., 1976). Mivel tudomásunk szerint jelenleg nincs az irodalomban újabb kísérletes adat az oxigénfelvétel mechanizmusáról ARDS-ben, a

rendelkezésre álló információk alapján nehéz kétségbe vonni ezeket a feltételezéseket. Ugyanakkor az elmúlt évek intenzív kutatásainak eredményeként több közlemény jelent meg arról, hogy a tüdőprotektív lélegeztetés és az alveolus-toborzás során alkalmazott optimális PEEP segítségével az összes alveolus kinyitható és nyitvatartható még súlyos tüdősérülés esetén is (Pelosi és *mtsai.*, 2001; Crotti és *mtsai.*, 2001). Ezek az eredmények magyarázatul szolgálhatnak az általunk észlelt szignifikáns korrelációra a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány és az EVLW között. Továbbá felmerült annak a lehetősége, hogy az intersticiális ödéma nem direkt úton, hanem az atelektázia növelésével rontja az oxigenizációt.

EVLW és PEEP: Annak érdekében, hogy megvizsgáljuk ezt a feltételezést, *post hoc* analízisünkben a teljes csoportra vonatkoztatott medián PEEP értéknél (10 vízcml) egy „alacsony” és egy „magas” PEEP csoportra osztottuk betegeinket. A lélegeztetési paraméterekben nem találtunk különbséget, azonban az EVLW értéke szignifikánsan magasabb volt a „magas” PEEP csoportban. Amíg a PEEP és a PaO_2 kapcsolatát számos nagy, randomizált tanulmány vizsgálta, addig a PEEP és az EVLW kapcsolatáról jelenleg kevés ismeretünk van (Amato és *mtsai.*, 1998; Lichtwarck-Aschoff és *mtsai.*, 2000). Az oxigenizáció javulása a PEEP emelésének hatására régóta ismert jelenség, ugyanakkor a PEEP emelésének hatása az EVLW-re ellentmondásos. Állatkísérletes modellben a PEEP-el lélegeztett csoportban kisebb mértékű hisztológiailag igazolható tüdősérülést és pulmonaris ödémát találtak (Myers és *mtsai.*, 1988; Colmenero-Ruiz és *mtsai.*, 1997; Ruiz-Bailen és *mtsai.*, 1999). Más szerzők nem észlelték a PEEP ezen hatásait (Blomquist és *mtsai.*, 1991; Peitzman és *mtsai.*, 1981). Az egyik legelső kísérlet során a Peitzman vezette munkacsoport mesterségesen előidézett tüdőkárosodás során vizsgálták az EVLW változását különböző PEEP értékeken. Hasonlóan emelkedett EVLW-t mértek 10 illetve 15 vízcml-es PEEP mellett, ugyanakkor szignifikáns javulást tapasztaltak az oxigenizációban a magasabb PEEP-nél (Peitzman és *mtsai.*, 1981). Eredményeik alapján felvetették, hogy a PEEP hatása az

oxigenizációra nem az alveoláris ödéma „kiürítésében” keresendő. Felvetették azt az időközben többször bizonyított feltételezést, hogy megfelelő PEEP alkalmazásával alveolustoborzást lehet végrehajtani. Hasonló eredményeket közöltek Hirakawa és munkatársai. Tanulmányukban 0 (ZEEP) és 10 vízcm-es PEEP csoportba randomizálták az állatokat a tüdőszérülés előidézése után. A ZEEP csoportban minden állatot elvesztettek három órán belül, miközben az EVLW szignifikáns emelkedését mérték. A PEEP csoportban az oxigenizáció javult, változatlan EVLW mellett (Hirakawa és *mtsai.*, 1996). Véleményük szerint a PEEP hatása a pulmonaris ödémában inkább az atelektáziás alveolusok kinyitásában és nyitvatartásában, mintsem az EVLW csökkentésében keresendő. Egy nemrégiben publikációra került állatkísérletes modellben a tüdőszérülés után azonnal alkalmazott 10 vízcm-es PEEP szignifikánsan csökkentette az EVLW mértékét, összehasonlítva a kontroll állatokkal, ahol a PEEP-et lépcsőről-lépésre emelték (Ruiz-Bailen és *mtsai.*, 1999).

Az utóbbi időben a gépi lélegeztetés okozta tüdőszérülésről publikációra került adatok alapján, ezek az eredmények, beleértve saját észleléseinket, is megmagyarázhatók. Kimutatták, hogy a magas légzési volumennel (12 ml kg^{-1}) történő lélegeztetés során szignifikánsan megnő a gyulladáshoz vezető mediátorok szintje a szérumban és az alveolusokban egyaránt (ARDS Network, 2000). Ugyancsak kimutatták, hogy az atelektáziás alveolus kinyitásához kb. 55 vízcm-es csúcsnyomásra van szükség, azonban ez után az alveolusok nyitvatartása már 20 vízcm-es PEEP segítségével is fenntartható (Amato és *mtsai.*, 1998). Ennek az adatnak a fényében nem meglepő, hogy az azonnal alkalmazott PEEP jobb kimenetelt és kisebb EVLW felszaporodást eredményezett, mivel a PEEP hatására stabilizálódó alveolusokban csökkentek a nyíróerők, melyek a gyulladáshoz vezetnek és ezen keresztül az EVLW növekedéséhez vezethetnek (Ruiz-Bailen és *mtsai.*, 1999; ARDS Network, 2000). A gépi lélegeztetés hatására kialakuló tüdőszérülésen kívül az egyik legégetőbb probléma napjainkban az optimális PEEP kititrálása, amikor is a legtöbb alveolus nyitvatartása a lehető legkisebb túlfeszüléssel párosul (Brochard,

2001). Állatkísérletes modellben a PEEP hatása sokkal hamarabb jelentkezik az oxigenizációra, mint az EVLW-re, éppen ezért a két változó közötti kapcsolatot megkérdőjelezték. Véleményünk szerint azonban klinikai körülmények között ez az állítás nem biztos, hogy megállja a helyét. Bár valószínűsíthető, hogy az állatkísérletes modellekben rendszerint olajsavval kiváltott ARDS-ben, az akutan kialakuló nagy atelektázia felelős a hipoxiáért, melyet a PEEP segítségével drámaian lehet javítani, úgy hogy a PEEP alkalmazásával az alveolusokat nyitjuk ki és nem a megnövekedett EVLW-t csökkentjük. Ugyanakkor klinikai körülmények között az ARDS kialakulása viszonylag „lassú” folyamat. Jelen tanulmányunk három napja alatt nem volt szignifikáns változás betegeink kardiorespiratorikus paramétereiben. Az EVLW, a PaO_2/FiO_2 arány és az alkalmazott PEEP értékek is minimális eltérést mutattak, ugyanakkor szignifikáns összefüggést találtunk közöttük. Eredményeink alapján úgy tűnik, a súlyos atelektázia megoldása után az EVLW mértéke segítségünkre lehet az optimális PEEP beállításában.

6.2.2. Konklúzió

Prospektív leíró tanulmányunkban szignifikáns összefüggést találtunk az oxigenizáció és az EVLW között. Továbbá azok a betegek akiknél az EVLW értéke emelkedett volt magasabb PEEP-et igényeltek, míg az egyéb lélegeztetési paraméterekben nem észleltünk különbséget. Eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy az emelkedett EVLW szerepet játszik az atelektázia kialakulásában, melyet magasabb PEEP alkalmazásával kellett kompenzálni. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy az EVLW-nek milyen szerepe lehet az optimális PEEP beállításában.

7. A fő eredmények összegzése

7.1. Gyulladásos markerek, a kimenetel előrejelzése

1. Leírtuk három gyulladásos marker, a PCT a CRP és a M:Cr normális kinetikáját a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában.

2. A klinikai paraméterek közül a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány, a MODS illetve a trombocytaszám, a gyulladásos markerek közül az első napon mért szérum PCT szint szignifikánsan elkülönítette a túlélő és nem-túlélő csoportot.

3. A szignifikáns különbséget mutató paraméterek közül a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány rendelkezett a legjobb prediktív erővel a mortalitásra nézve, és ugyancsak ez az egy paraméter befolyásolta szignifikánsan a kimenetelt. Ez az egyszerűen meghatározható, olcsó vizsgálat, kiegészítve a szérum PCT szint monitorizálásával nagy pontossággal képes identifikálni a posztoperatív komplikációval küszködő betegeket, az operációt követő első napon.

7.2. A profilaktikus N-acetilcisztein terápia hatásai

1. Az általunk használt dózisban, a műtét ideje alatt adott NAC nem befolyásolta a klinikai mutatókat és a mortalitást, sem az operáció alatt, sem az azt követő első három posztoperatív napon.

2. A gyulladásos markerek tekintetében alacsonyabb szérum CRP szinteket kivéve nem találtunk különbséget az NAC és a placebo csoport között.

3. Eredményeink az NAC profilaxis rutinszerű alkalmazásának hatékonyságát kiterjedt hasi sebészeti beavatkozásoknál nem támasztják alá.

7.3. A microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában

1. Szeptikus sokkos betegeinknél emelkedett EVLW-t, jelentős perifériás ödémát és az általunk $<10\text{mg mmol}^{-1}$ -ban meghatározott normál értéknél alacsonyabb M:Cr-t találtunk.

2. Nem találtunk korrelációt sem a M:CR és az EVLW sem a M:Cr és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány között.

3. Eredményeink alapján a microalbuminuria nem javasolható a szisztémás kapilláris átérésztést nyomonkövető paraméternek, kritikus állapotú betegek esetében.

7.4. Az EVLW és az oxigenizáció kapcsolata ARDS-ben

1. A szepszis során kialakult ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknél szignifikáns negatív korrelációt találtunk az EVLW és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány vonatkozásában, míg szignifikáns pozitív korreláció mutatkozott az EVLW és a PEEP között.

2. A *post hoc* analízis során „alacsony” és „magas” PEEP csoportba sorolt betegeknél nem találtunk szignifikáns különbséget az oxigenizációban, a PaCO_2 szintben illetve az alkalmazott nyomásamplitúdóban, míg szignifikáns eltérés mutatkozott az EVLW-t illetően.

3. Valószínűsíthető, hogy az emelkedett EVLW szerepet játszik az atelektázia kialakulásában, melyet magasabb PEEP alkalmazásával kellett kompenzálni.

8. Befejező gondolatok

Az intenzív terápia egyik legnagyobb problémájának napjainkban a szisztémás gyulladásos válasz illetve a szepszis talaján kialakuló többszervi elégtelenség tekinthető. Bár a MOF kialakulásának pontos pathomechanizmusát még nem ismerjük, úgy tűnik, hogy különböző módon kezdődő szervi diszfunkciók ugyanabba a közös útba torkollanak. A betegeink állapotát legtöbbször „egyszavas” definíciókkal próbáljuk jellemezni, melyek kritériumai az elmúlt évtizedek konszenzuskeresésének ellenére napjainkig vitára adnak okot. Az egyértelmű kategóriák felállítását tovább nehezíti, hogy a többszervi elégtelenség folyamatában még nem ismerjük pontosan azokat a mechanizmusokat, melyek az állapot visszafordíthatatlanságáért felelősek. Ezért a csupán klinikai jelekre alapozott, különféle pontozási rendszerek és diagnózisok csak kiindulási alapot nyújtanak a kimenetel becsléséhez, és az általuk jelzett mortalitás csak az intenzív osztályon ápolott betegpopuláció egészére nézve fogadható el, s nem tekinthető egyénre szabottnak. A MOF leküzdésére irányuló küzdelemben szükség van azonban a közös pontokra, melyek nélkül a különböző klinikai kutatások eredményei összehasonlíthatatlanná válnak és melyek nélkül egymás gondolatait képtelenek lennének közös ismeretté kövacsolni. Ezeket a közös pontokat jelenthetik a különböző már használatban lévő és kifejlesztésre kerülő pontrendszerek, melyek a szervelégtelenség súlyosságát próbálják leírni az „egyszavas” definíciók helyett. A bonyolult pontrendszerek mellett azonban, figyelmet kell fordítanunk az olyan, egyszerűen meghatározható paraméterek előrejelző értékére is, mint például a PaO_2/FiO_2 arány.

Az intenzív terápia rendkívül költséges beavatkozásokat igényel, és ezek a nagy összegek viszonylag kevés beteg gyógyulását segítik csak elő. Az a cél, hogy megtaláljuk azt az egyetlen markert, vagy mediátort, melynek segítségével pontosan előre tudjuk jelezni a kimenetelt, utópisztikusnak tűnik. Ennek ellenére, a beteg szervezet által adott jelzések megfigyelése továbbra is fontos feladatunk kell, hogy legyen, mivel a biokémiai mutatók hasznos iránytűként szolgálhatnak a beteg általános állapotának megítélésében. A PCT-nak ezt az „iránytű” szerepét használjuk ki egy prospektív, randomizált tanulmányban, ahol a poliklonális immunglobulin terápia hatásait vizsgáljuk.

A szepszis és a MOF terápiájában valószínűtlen, hogy találunk egy „csodafegyvert” (pl monoklonális antitestek, antioxidánsok). A gyulladásos folyamat kialakulásának megelőzése több reménnyel kecsegtet. Ennek érdekében vizsgálatokat folytatunk annak megállapítására, vajon a hagyományos módon CVP segítségével, vagy a volumetriás PiCCO mérések eredményei alapján irányított folyadékterápia jár-e kisebb keringési perctérfogat ingadozással és gyulladásos reakcióval kiterjedt hasi műtéteknél.

Mindig lesznek olyan helyzetek, amikor a klinikusnak be kell látnia, hogy a betegség előrehaladtával a páciens sorsa többé már nem tőle függ. A végső döntést meghozni a további kezeléstről, mely lehet, hogy csak meghosszabbítaná a beteg és hozzátartozói szenvedését, nem könnyű. A legfőbb hajtóerőt a megbízható indikátorok és paraméterek kutatásának folytatásához, az az igény jelenti, hogy a korábbi tapasztalatainkat, az új helyzetekben felhasználva, megfelelő ismeretekkel rendelkezünk, s így jó döntést tudjunk hozni, teljesítve, amit Benjamin Disraelitől tanultunk a mottóban.

9. Referenciák

Abid O, Sun Q, Sugimoto K, Mercan D, Vincent JL: Predictive value of microalbuminuria in medical ICU patients: results of a pilot study. *Chest* 2001; 120:1984-8

Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301-8

Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM: Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res* 1996; 1:331-3

Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al.: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.

American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874

Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R: Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:1807-13

Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J: The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Rad Biol Med* 1989; 6:593-597

Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341:515-8

Astiz ME, DeGent GE, Lyn RY, et al: Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:265-271

- Baue AE: The horror autotoxicus and multiple-organ failure *Arch Surg* 1992; 127:1451-1462
- Beal AL, Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271:226-233
- Bennett-Guerrero E, Panah MH, Barclay GR, Bodian CA, Winfree WJ, Andres LA, Reich DL, Mythen MG: Decreased endotoxin immunity is associated with greater mortality and/or prolonged hospitalization after surgery. *Anesthesiology* 2001; 94:992-8
- Blomqvist H, Wickerts C-J, Berg B, et al. Does PEEP facilitate the resolution of extravascular lung water after experimental hydrostatic pulmonary oedema? *Eur Respir J* 1991; 4: 1053-1059
- Boeken U, Feindt P, Petzold T, Klein M, Micek M, Seyfert UT, Mohan E, Schulte HD, Gams E: Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS, and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:348-51
- Bone RC: Let's agree on terminology: Definitions of sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:973-976
- Bone RC: Treatment of adult respiratory distress syndrome with diuretics, dialysis, and positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 1978; 6:136-9.
- Bongard FC, Matthay M, Mackersie RC, et al. Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. *Surgery* 1984; 96: 395-403
- Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, Dayer J, Suter PM: Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med* 1996; 24:392-7
- Braithwaite SS: Procalcitonin--marker, or mediator? *Crit Care Med* 1998; 26:977-8

Brochard L. Watching what PEEP really does. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1291-1292

Brodsky JB, Brock-Utne AJ, Levi DC, Ikonomidis JS, Whyte RI.: Pulmonary aspiration of a milk/cream mixture *Anesthesiology* 1999; 91:1533-1534

Brower RG, Ware LB, Berthiaume Y, et al. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120: 1347-1367

Cannon JG, Tompkins RG, Gelfand JA, Michie HR, Stanford GG, van der Meer JW, Endres S, Lonnemann G, Corsetti J, Chernow B, et al: Circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor in septic shock and experimental endotoxin fever. *J Infect Dis* 1990; 161:79-84

Carsin H, Assicot M, Feger F, Roy O, Pennacino I, Le Bever H, Ainaud P, Bohuon C: Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns* 1997; 23:218-24

Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC: Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12:1179-86

Chen G, Goeddel DV: TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* 2002; 296:1634-5

Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, De Giusti M, Osborn JF, Pacifico L: Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 26:664-72

Christman JW, Lancaster LH, Blackwell TS: Nuclear factor kappa B: a pivotal role in the systemic inflammatory response syndrome and new target for therapy. *Intensive Care Med* 1998; 24:1131-8

Cohen J, Carlet J: INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996; 24:1431-40

Colmenero-Ruiz M, Fernández-Mondéjar E, Fernández-Sacristán MA, et al. PEEP and low tidal volume ventilation reduce lung water in porcine pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 964-970

Costello JL, Dorinsky T, Gadek JE: Oedema reduction improves clinical abnormalities in ARDS: a clinical trial of aggressive diuretic therapy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A9

Crotti S, Mascheroni D, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 131-140

Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP: Protective effect of N-acetylcysteine on multiple organ failure induced by zymosan in the rat. *Crit Care Med* 1999; 27:1524-32

Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C: Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1605-8

Davey-Quinn A, Gedney JA, Whiteley SM, et al.: Extravascular lung water and ARDS-oxygenation and outcome. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27:357-362

De Gaudio AR, Adembri C, Grechi S, Novelli GP: Microalbuminuria as an early index of impairment of glomerular permeability in postoperative septic patients. *Intensive Care Med* 2000; 26:1364-8

De Gaudio AR, Piazza E, Barneschi MG, Ginanni R, Martinelli P, Novelli GP: Peri-operative assessment of glomerular permeability. *Anaesthesia* 1995; 50:810-812

De Gaudio AR, Spina R, Di Filippo A, Feri M: Glomerular permeability and trauma: a correlation between microalbuminuria and Injury Severity Score. *Crit Care Med* 1999; 27:2105-2108

de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, Chiolero R, Yersin B, Gallati H, Assicot M, Bohuon C, Baumgartner JD, Glauser MP, Heumann D: Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997; 25:607-13

Dinareello CA: Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118:503-8

Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Carter B, Radcliff L, Thomas SG. Towards an understanding of oedema. *BMJ* 1999; 318: 1610-1613

Du Clos TW, Mold C: The role of C-reactive protein in the resolution of bacterial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:289-93

Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, et al.: A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:662-668

Feldt B: Increased transcapillary escape rate of albumin in type I (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1986; 29:282-286

Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1:781-4

Friedman G, Silva E, Vincent JL: Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998; 26:2078-86

Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al.: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-1032

Gonzalez PK, Zhuang J, Doctrow SR, Malfroy B, Benson PF, Menconi MJ, Fink MP.: Role of oxidant stress in the adult respiratory distress syndrome: evaluation of a novel antioxidant strategy in a porcine model of endotoxin-induced acute lung injury. *Shock* 1996; 6:S23-6

Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995; 23:646-651

- Gosling P, Bascom JU, Zikria BA: Capillary leak, oedema and organ failure: breaking the triad. *Care Crit Ill* 1996; 12:191-197
- Gosling P, Sanghera K, Dickson G: Generalised vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994; 36:477-481
- Gosling P, Shearman CP, Gwynn BR, et al: Microproteinuria: response to operation. *Br Med J* 1988; 296:3338-3339
- Gosling P, Shearman CP: Can we predict disease severity of acute pancreatitis? *Ann Clin Biochem* 1992; 29:9-10
- Gosling P, Sutcliffe AJ: Proteinuria following trauma. *Ann Clin Biochem* 1986; 23:681-685
- Gosling P.: Microalbuminuria: marker of systemic disease. *Br J Hosp Med* 1995; 285-290
- Güven H, Altıntop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelek M, Doganay Z, Bek Y: Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002; 20:202-6
- Halliwell B: Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J* 1987; 1:358-64.
- Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF, Blank NE. Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest* 1985; 88: 649-652
- Harrison PM, Wendon JA, Gimson AES, Alexander GJ, Williams R: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991; 324:1852-1857
- Hashimoto S, Gon Y, Matsumoto K, Takeshita I, Horie T: N-acetylcysteine attenuates TNF- α -induced p38 MAP kinase activation and p38 MAP kinase-mediated IL-8 production by human pulmonary vascular endothelial cells. *Br J Pharm* 2001; 132:270-76

Hatherill M, Tibby SM, Sykes K, Turner C, Murdoch IA: Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count. *Arch Dis Child* 1999; 81:417-21

Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA: Procalcitonin and cytokine levels: Relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2591-2594

Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al.: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients *N Engl J Med* 1994; 330:1717-1722

Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al.: Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relation to outcome. *Crit Care Med* 1997; 25:926-936

Hensel M, Volk T, Docke WD, Kern F, Tschirna D, Egerer K, Konertz W, Kox WJ: Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1998; 89:93-104

Hirakawa A, Sakamoto H, Shimizu R: Effect of positive end-expiratory pressure on extravascular lung water and cardiopulmonary function in dogs with experimental severe hydrostatic pulmonary edema. *J Vet Med Sci* 1996; 58: 349-354

Hoffmann G, Totzke G, Seibel M, Smolny M, Wiedermann FJ, Schobersberger W: In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin. *Crit Care Med* 2001; 29:112-6

Jacobs S, Zuleika M, Mphansa T: The Multiple Organ Dysfunction Score as a descriptor of patient outcome in septic shock compared with two other scoring systems. *Crit Care Med* 1999; 27:741-744

Jankovic ZB, Milosavljevic S, Stamenkovic D, Stojakov D, Sabljak P, Pesko P.: High risk of aspiration and difficult intubation in post-esophagectomy patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:899-900

Jarrett RJ, Verma NP, Keen H: Urinary albumin excretion in normal and diabetic subjects. *Clin Chim Acta* 1976; 71:55-9

Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murrells TJ: Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1984; 1:17-9

Knaus WA, Draper EA, Waner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829

Knaus WA, Sun X, Hakim RB, et al.: Evaluation of definitions for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:311-7.

Knoch M, Vogell H, Holtermann W, et al.: The measurement of extravascular lung water--significant in the follow-up of ARDS? *Anasth Intensivther Notfallmed* 1990; 25:411-5

Koch T, Heller S, Heissler S, Breil I, Schiefer HG, van Ackern K, Neuhof H: Effects of N-acetylcysteine on bacterial clearance. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:884-92

Kószegi T: Immunoluminometric detection of human procalcitonin *J Biochem Biophys Meth* (in press)

Kretzschmar M, Kruger A, Schirrmeyer W: Procalcitonin following elective partial liver resection--origin from the liver? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:1162-7

Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL: Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants. *Lancet* 1998; 351:1211-2.

Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-63

Lecharny JB, Khater D, Bronchard R, Philip I, Durand G, Desmots JM, Dehoux M: Hyperprocalcitonemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001; 29:323-325

Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996; 11:180-8.

Lichtwarck-Aschoff M, Mols G, Hedlund AJ, et al.: Compliance is nonlinear over tidal volume irrespective of positive end-expiratory pressure level in surfactant-depleted piglets. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2125-33.

Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold HE, Bjerve KS: Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 189-94

Lunec J: Free radicals: their involvement in the disease process *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 173-182

MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E: Use of microalbuminuria as a predictor of outcome in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2000; 84:239-41

Mahmud N, O'Connell MA, Stinson J, Goggins MG, Weir DG, Kelleher D: Tumour necrosis factor-alpha and microalbuminuria in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:215-9

Mandi Y, Farkas G, Takacs T, Boda K, Lonovics J: Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000; 28:41-9

Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-52.

Marshall JC: Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29:S99-S106

Maxwell SRJ: Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995; 49: 345-361

Mayers I, Johnson D: The nonspecific inflammatory response to injury. *Can J Anaesth* 1998; 45:871-9

McIntyre RC Jr, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD, Abraham E: Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome *Crit Care Med* 2000; 28:3314-31

Meisner M, Müller V, Khakpour Z, Toegel E, Redl H: Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model. *Shock* 2002 (in press)

Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R, Bredle D, Tschaikowsky K: Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med* 2002; 28:1094-102

Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998; 24:680-4

Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel S, Schmidt J, Katalinic A, Schuttler J: Procalcitonin--influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35:597-601

Mimoz O, Benoist JF, Edouard AR, Assicot M, Bohuon C, Samii K: Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 1998; 24:185-88

Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al.: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterisation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:988-9

Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310:356-360

Molnar Z, MacKinnon KL, Shearer E, Lowe D, Watson ID: The effect of N-acetylcysteine on total serum anti-oxidant potential and urinary albumin excretion in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1998; 24:230-5

Molnar Z, Shearer E, Lowe D: N-Acetylcysteine treatment to prevent the progression of multisystem organ failure: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1999; 27:1100-4

Molnar Z, Szakmany T, Heigl P: Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock *Intensive Care Med* 2002 (közlésre elfogadva)

Molnar Z: N-acetylcysteine treatment in critically ill patients *Curr Anaesth Crit Care* 2000; 11:269-73

Molnar Zs, Szakmany T, Heigl P: Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átteresztés vizsgálatában, szeptikus sokkban szenvedő betegeknél. *Aneszt Int Ter* 2002; 32:34-43

Molnar Zs, Szakmany T, Koszegi T, Tekeres M: Microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies *Eur J Anaesth* 2000; 17:464-465

Molnar Zs, Szakmany T, Koszegi T: Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major surgery. *Intensive Care Med* 2002 (közlésre elfogadva)

Molnár Zs, Szakmány T, Kőszegi T, Tekeres M: Microalbuminuria és szérum procalcitonin szint változások nyelőcsőműtétet követően *Aneszt Int Ter* 1999; 4:172-175

Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J: Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections. *Acta Paediatr* 1997; 86:209-12

Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J: Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1559-61

Monneret G, Laroche B, Bienvenu J: Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection* 1999; 27:34-5

Monneret G, Pachot A, Laroche B, Picollet J, Bienvenu J: Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced tnf production by human circulating blood cells. *Cytokine* 2000; 12:762-4

Montgomery HB., Stager MA, Carrico J, et al.: Causes of mortality in patients with the ARDS. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-489

Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF: Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396-404

Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al.: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-3.

Myers JC, Reilley TE, Cloutier CT: Effect of positive end-expiratory pressure on extravascular lung water in porcine acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1988; 16: 52

Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailen M, Rivera-Fernandez R, et al.: Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med* 2000; 26:1624-9.

Neumann P.: Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive Care Med* 1999; 25:216-9.

Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL: Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26:1001-6

Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jager L, Reinhart K: Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134:49-55

Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K: Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:363-368

Ogilvie AC, Groeneveld ABJ, Straub JP, Thijs LG: Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intensive Care Med* 1991; 17:40-44

Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, Hageman R, Thompson RC: Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348:550-2

Okusawa S, Gelfand JA, Ikejima T, Connolly RJ, Dinarello CA: Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 1988; 81:1162-72

Orringer MB, Marshall B, Iannettoni MD: Transhiatal esophagectomy for benign and malignant esophageal disease. *World J Surg* 2001; 25:196-203

Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR, Moraldi E, Cantini Q, Novelli G: The effect of glutathione and N-acetylcysteine on lipoperoxidative damage in patients with early septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1907-11

Peake SL, Moran JL, Leppard PI: N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996; 24:1302-10

Peitzman AB, William AC, Shires GT, et al: The effect of increasing end-expiratory pressure on extravascular lung water. *Surgery* 1981; 90: 439-445

Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al: Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 122-130

Peristeris P, Clark BD, Gatti S, Faggioni R, Mantovani A, Mengozzi M, Orencole SF, Sironi M, Ghezzi P: N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell Immunol* 1992; 140:390-399

Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I: Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30:271-5

Rank N, Michel C, Haertel C, Lenhart A, Welte M, Meier-Hellmann A, Spies C: N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 2000; 28:3799-807

Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grunert A, Beger HG: The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 41:832-40

Redl H, Schiesser A, Togel E, Assicot M, Bohuon C: Possible role of TNF on procalcitonin release in a baboon model of sepsis. *Shock* 2001; 16:25-7

Reinhart K, Menges T, Gardlund B, Harm Zwaveling J, Smithes M, Vincent JL, Tellado JM, Salgado-Remigio A, Zimlichman R, Withington S, Tschakowsky K, Brase R, Damas P, Kupper H, Kempeni J, Eiselstein J, Kaul M: Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29:765-9

Repine JE, Parsons PE: Oxidant-antioxidant balance in endotoxin-induced oxidative injury and tolerance to oxidative injury. In: Brigham KL, ed.: Endotoxin and the lungs. New York, Marcel Dekker, 1994; pp 207-227

Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, et al.: Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:191-5.

Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, Mountford PJ, Bion JF: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-12

Ruiz-Bailen M, Fernandez-Mondejar E, Hurtado-Ruiz B, et al.: Immediate application of positive-end expiratory pressure is more effective than delayed positive-end expiratory pressure to reduce extravascular lung water. *Crit Care Med* 1999; 27:380-4.

Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel PF, Deigner HP, Reinhart K: Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock* 2001; 16:109-12

Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K, et al.: Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:119-24.

Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26: 180-187

Schmidt H, Schmidt W, Muller T, Bohrer H, Gebhard MM, Martin E: N-acetylcysteine attenuates endotoxin-induced leukocyte-endothelial cell adhesion and macromolecular leakage in vivo. *Crit Care Med* 1997; 25:858-63

Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al.: Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068-75

Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, Cunningham DG, Cheung H. Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87: 585-592

Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, et al.: Fluid balance and the ARDS. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:924-929

Spapen H., Zhang H., Demanet C., Vleminckx W., Vincent JL., Huyghens L.: Does N-acetyl-L-cystein influence cytokine response during early human septic shock? *Chest* 1998; 113:1616-1624

Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, Schaffartzik W: Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994; 22:1738-46

Suprin E, Camus C, Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Feuillu A, Thomas R: Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU? *Intensive Care Med* 2000; 26:1232-8

Sussman MS, Bulkley GB: Oxygen-derived free radicals in reperfusion injury. *Methods Enzymol* 1990; 186:711-23

Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverriere MC, Ritz R, Perret C: N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105:190-4

Svanes K, Stangeland L, Viste A, Varhaug JE, Gronbech JE, Soreide O: Morbidity, ability to swallow, and survival, after oesophagectomy for cancer of the oesophagus and cardia. *Eur J Surg* 1995; 161:669-75

Szakmany T, Marton S, Molnar Z: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery. A randomized, placebo controlled, double-blinded clinical trial *Anaesth Int Care* 2002 (közlésre elfogadva)

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Procalcitonin és PaO₂/FiO₂ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában *Magy Seb* 2002; 55:16-23

Szakmány T, Molnár Zs, Heigl P: Az extravascularis tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknél. *Aneszt Int Ter* 2002; 32:44-52

Szakmány T, Molnár Zs, Kőszegi T, Tekeres M: Gyulladásos markerek szintjének vizsgálata tumor miatti nyelőcsőműtétek után *Orv Hetil* 2000; 141:489-492

Szakmany T, Molnar Zs: Clinical rather than biochemical variables may predict mortality following oesophagectomies *Br J Anaesth* 2001; 86:320

Szakmany T, Molnar Zs: Procalcitonin as an indicator of outcome following oesophagectomy. *Eur J Anaesth* 2002; S24:170

Szakmány T, Tóth I, Márton S, Molnár Zs: Profilaktikus N-acetylcysteine kezelés hatása a posztoperatív szervdiszfunkcióra és gyulladási markerek szintjére kiterjesztett hasi tumorsebészeti beavatkozások után. Prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált klinikai tanulmány. *Magy Seb* 2002; 55:369-374

Taylor AE, Moore T, Khimenko P. Microcirculatory exchange of fluid and protein and development of the third space. In: Zikra BA, Oz MO, Carlson RW, eds. Reperfusion injuries and clinical capillary leak syndrome. Armonk New York: Futura Publishing Company 1994: 59-92

Thompson D, Milford-Ward A, Whicher JT: The value of acute phase protein measurements in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1992; 29:123-131

Tillet WAS, Francis T: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus *J Exp Med* 1930; 52:561-571

Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A: Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet* 1989; 1:1122-6

Tucker VL, Victorino GP. Methods for studying microvascular barrier function in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 1997; 8: 8-15

Ugarte H, Silva E, Mercan D, De Mendonca A, Vincent JL: Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:498-504

Villa P, Sacconi A, Sica A, Ghezzi P: Glutathione protects mice from lethal sepsis by limiting inflammation and potentiating host defense. *J Infect Dis* 2002; 185:1115-20

Wanner GA, Keel M, Steckholzer U, Beier W, Stocker R, Ertel W: Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients. *Crit Care Med* 2000; 28:950-7

Watts GF, Morris RW, Khan K, Polak A: Urinary albumin excretion in healthy adult subjects: reference values and some factors affecting their interpretation. *Clin Chim Acta* 1988; 172:191-8

Wenzel RP: The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: The need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988; 17:225-227

Whang KT, Steinwald PM, White JC, Nylen ES, Snider RH, Simon GL, Goldberg RL, Becker KL.: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3296-301

Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nylen ES, Muller B, Li Q, Tamarkin L, White JC: Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 2000; 14:73-8.

Whooley BP, Law S, Murthy SC, Alexandrou A, Wong J: Analysis of reduced death and complication rates after esophageal resection. *Ann Surg* 2001; 233:338-44

Yentis SM, Soni N, Sheldon J: C-reactive protein as an indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21:602-605

Yu M, Levy MM, Smith P, et al.: Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21:830-8.

Zapol WM, Sinder MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1976; 296: 476-480

Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, Benlabed M, Buurman WA, Vincent JL: Protective effects of N-acetyl-L-cysteine in endotoxemia. *Am J Physiol* 1994; 266:H1746-H1754

10. Publikációk listája

10.1. A témában megjelent közlemények listája

Molnár Zs, **Szakmány T**, Kőszegi T, Tekeres M: Microalbuminuria és szérumszint változások nyelőcsőműtétet követően *Aneszt Int Ter* 1999; 4:172-175

Szakmány T, Molnár Zs, Kőszegi T, Tekeres M: Gyulladásos markerek szintjének vizsgálata tumor miatti nyelőcsőműtét után *Orv Hetil* 2000; 141:489-492

Molnár Zs, **Szakmány T**, Kőszegi T, Tekeres M: Microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies *Eur J Anaesth* 2000; 17:464-465 **IF: 0,863**

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Procalcitonin és PaO₂/FiO₂ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtét korai posztoperatív szakában *Magy Seb* 2002; 55:16-23

Szakmány T, Tóth I, Márton S, Molnár Zs: Profilaktikus N-acetylcysteine kezelés hatása a posztoperatív szervdiszfunkcióra és gyulladásos markerek szintjére kiterjesztett hasi tumorsebészeti beavatkozások után. Prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált klinikai tanulmány. *Magy Seb* 2002; 55:369-374

Szakmány T, Molnár Zs, Heigl P: Az extravasculáris tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknél. *Aneszt Int Ter* 2002; 32:44-52

Molnár Zs, **Szakmány T**, Heigl P: Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, septicus sokkban szenvedő betegeknél. *Aneszt Int Ter* 2002; 32:34-43

Molnár Zs, **Szakmány T**, Kőszegi T: Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major surgery. *Intensive Care Med* 2002 (közlésre elfogadva) **IF: 2,314**

Molnar Z, **Szakmany T**, Heigl P: Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock *Intensive Care Med* 2002 (közlésre elfogadva)

IF: 2,314

Szakmany T, Marton S, Molnar Z: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery. A randomized, placebo controlled, double-blinded clinical trial *Anaesth Int Care* 2002 (közlésre elfogadva)

IF: 0,843

Szakmány T, Molnár Zs, Márton S, Tóth I, Kőszegi T: Gyulladásos markerek és klinikai paraméterek előrejelző szerepének vizsgálata nagy hasi műtétek után. *Focus Medicinae* 2002 (megjelenés alatt)

Kőszegi T, **Szakmány T**, Molnár Zs: Proinflammatorikus mediátorok mérésének jelentősége bakteriális szepszisben. *Focus Medicinae* 2002 (megjelenés alatt)

10.2. A témában megjelent absztraktok listája

Molnár Zs, **Szakmány T**, Kőszegi T, Tekeres M: Pathological increase in microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies

Aneszt Int Ter 1999; 29 Suppl.2: 10

Szakmány T, Molnar Zs: Clinical rather than biochemical variables may predict mortality following oesophagectomies *Br J Anaesth* 2001; 86:320

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis hatásának vizsgálata kiterjedt hasi műtétek után (előtanulmány)

Aneszt Int Ter 2001; 31 Suppl. 1: 6

Márton S, **Szakmány T**, Molnár Zs, Cseke L, Papp A, Bogár L: Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban

Aneszt Int Ter 2002; 32 Suppl. 2: 41.

Tóth I, **Szakmány T**, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladásoz reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után. (második időközi analízis)

Aneszt Int Ter 2002; 32 Suppl. 2: 26

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Klinikai és biokémiai paraméterek a mortalitás előrejelzésében a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában

Aneszt Int Ter 2002; 32 Suppl. 2: 41.

Szakmány T, Molnar Zs: Procalcitonin as an indicator of outcome following oesophagectomy. *Eur J Anaesth* 2002; S24:170

Szakmány T, Marton S, Koszegi T, Molnar Z: Clinical and biochemical parameters in predicting mortality in the early postoperative period following oesophagectomy. *Br J Anaesth* 2002; S1:25-26

T. Szakmány, S. Marton, Z. Molnar: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on organ dysfunction following major surgery. *Intensive Care Med* 2002; 28:S82

10.3.A témában tartott fontosabb előadások listája

Szakmány T.: A microalbuminuria és a serum procalcitonin szint alakulása nyelőcsőműtétek után

Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest 1999. március 30 – április 1.

(Az előadás a Magyar Anaesthesiológiai és Intenzív Therapiás Társaság különdíját nyerte)

Szakmány T.: A microalbuminuria és a serum procalcitonin szint változása nyelőcsőműtétek után

MMDSZ VI. Tudományos Diákköri Konferencia, Marosvásárhely, Románia 1999. április 23-25.

(Az előadás a Klinikum Szakosztály Különdíját nyerte)

Zs. Molnár, **T. Szakmány**, T. Kőszegi and M. Tekeres: Increase in microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies

Annual Congress of European Academy of Anaesthesiology, Budapest 1999. augusztus 23-27.

T. Szakmány: Pathological increase in microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies

Charite 10th European Students Conference, Berlin 1999. október 20-24.

(előadás és poszter)

T. Szakmány, Z. Molnar, T. Kőszegi: Inflammatory marker kinetics in the early postoperative period following oesophagectomies

8th Annual International Ain-Shams Medical Student Congress, Cairo 2000. február 6-9.

Szakmány T., Molnár Zs: Gyulladásos markerek kinetikájának vizsgálata a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 30. éves Kongresszusa, Siófok 2000. május 24-28.

Márton S., **Szakmány T.**, Cseke L, Molnár Zs: N-acetylcisztein hatásának vizsgálata oesophagusrezekció után

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 30. éves Kongresszusa, Siófok 2000. május 24-28.

T. Kőszegi, **T. Szakmány**, Zs. Molnár: Serum procalcitonin and other inflammatory marker kinetics in the early postoperative period following oesophagectomies

6th Alps-Adria International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Opatija, Horvátország, 2000. június 15-17.

T. Szakmány, Z. Molnar: Clinical, rather than biochemical parameters indicate mortality following oesophagectomies

Anaesthetic Research Society, Annual Meeting, London, Egyesült Királyság, 2000. november 16-17.

Szakmány T: N-acetylcystein (NAC) profilaxis hatásának vizsgálata kiterjedt hasi műtétek után (Előtanulmány)

Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs 2001. április 4-7.

(az előadás a konferencia II. díját nyerte)

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis hatásának vizsgálata kiterjedt hasi műtétek után (Előtanulmány)

Fiatal Magyar Aneszteziológusok Kongresszusa, Sopron, 2001. május 10-12.

(az előadás a konferencia *Legjobb előadás* díját nyerte)

T. Szakmány, Z. Molnar: N-acetylcystein influences serum procalcitonin and C-reactive protein levels following abdominal surgery (Pilot study)

Annual Congress of European Academy of Anaesthesiology, Graz, 2001. augusztus 30-szeptember 1.

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Procalcitonin és PaO₂/FiO₂ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában

Magyar Kísérletes Sebészeti Társaság Kongresszusa, Pécs, 2001. augusztus 31-szeptember 2.

(Az előadás a Magyar Sebész Társaság Kulka Frigyes díját nyerte)

T. Szakmany, Z. Molnar: Procalcitonin as an indicator of outcome following oesophagectomy

10th ESA Anniversary Meeting and 24th EAA Annual Meeting, Nizza, 2002. április 6-9.

Heigl P, **Szakmány T**, Molnár Zs: PiCCO adta lehetőségek a hypovolaemia és szövődményeinek korai felismerésében és kezelésében. Esetismertetés

PiCCO Klub, Transzplantációs Klinika, Budapest, 2002. április 19.

Márton S, **Szakmány T**, Molnár Zs, Cseke L, Papp A, Bogár L: Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1.

Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Klinikai és biokémiai paraméterek a mortalitás előrejelzésében a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1. (az előadás a konferencia Fődíját nyerte)

Tóth I, **Szakmány T**, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladásoos reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után. (második időközi analízis)

Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1. (az előadás a konferencián könyvjutalomban részesült)

Köszegi T, **Szakmány T**, Molnár Zs: Gyulladásoos mediátorok jelentősége szepszisben

Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság 51. Naggyűlése, Gyula, 2002. augusztus 28-31.

Szakmany T, Marton S, Koszegi T, Molnar Z: Clinical and bioochemical parameters in predicting mortality in the early postoperative period following oesophagectomy

Autrian International Congress 2002 and Rudolf Kucher Forum, Bécs, 2002. szeptember 11-13. (Az előadás a konferencia Poszter szekciójának fődíját nyerte)

T. Szakmany, S. Marton, Z. Molnar: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on organ dysfunction following major surgery.

15th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, Barcelona, 2002. szeptember 29-október 2.

T. Szakmany, Z. Molnar, P. Heigl: Is there a role of extravascular lung water (EVLW) in the development of atelectasis in ARDS?

23rd International Symposium in Intensive Care Medicine, Brüsszel, 2003. március 18-21.
(elfogadott absztrakt)

10.4. Elbírálás alatt lévő közlemények listája

Szakmány T, Ghosh S, Baumann J, Jancsó G, Ferencz A, Róth E, Bogár L: Short term effects of N-acetylcysteine and repeated normothermic ischemic preconditioning on haemodynamics and indocyanin green clearance in a hepatic ischaemia-reperfusion injury model *Liver Int*

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindazoknak, akik ennek a dolgozatnak létrejöttét segítették:

Szüleimnek és Orsinak, akik rendületlenül mellettem álltak az évek folyamán.

Programvezetőmnek, *Prof. Dr. Kellermayer Miklósnak*, aki feltárta előttem az élő sejt működésének titkait, és mindvégig megkülönböztetett figyelemmel kísérte és segítette munkámat. *Prof. Dr. Tekeres Miklósnak* és *Prof. Dr. Bogár Lajosnak*, akik megteremtették a kutatás anyagi és tárgyi feltételeit, valamint értékes észrevételeikkel tiszteltek meg.

Nem lehetek elég hálás témavezetőmnek, *Dr. Molnár Zsoltnak*, aki harmadéves medikus koromtól fogva nemcsak bevezetett a klinikai kutatás rejtelseibe, de barátságával is megajándékozott.

Köszönöm *Dr. Kőszegi Tamásnak*, hogy folyamatosan hasznos tanácsokkal látott el és segített a laboratóriumi munkában.

Prof. Dr. Ludány Andreának, hogy egyéb teendői mellett mindig hasznos ötletekkel szolgált és szívesen állt rendelkezésemre.

Dr. Jeges Sárának, a statisztikai értékelésben való segítségéért.

Végül, de nem utolsósorban a PTE Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás osztályán és a Klinikai Kémiai Intézetben dolgozó *nővéreknek* és *asszisztenseknek*, különös tekintettel *Orosz Ibolyára*, akiknek odaadó munkája nélkül az elvégzett és folyamatban lévő kutatások nem jöhettek volna létre.