

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Diagnosztikus vizsgálatok prediktív értéke
gyermekkorai szepszisben.**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Ujhelyi Enikő

Doktori Iskola vezetője: Prof. dr. Bódis József
Programvezető: Prof. dr. Sulyok Endre
Témavezető: Prof. dr. Sulyok Endre

Pécs, 2009

ÖSSZEFOGLALÁS

Magyarország vezető infektológiai kórházának gyermekintenzív osztályán a vizsgált időszakban (1993.02.01. - 2009.08.30.) a szepszisz gyakorisága 14,3% (n=496) volt. A halálozás 19,4% volt, közel húszszorosa a nem szeptikus betegekének. A betegek életkora 2 hét és 18 év között volt, (median 20 hó), a betegek 40 %-a volt csecsemő (<1 év) és csak 18% volt 7 évnél idősebb. Magasabb volt a fiúk aránya (57,4%). A nem szerinti halálozásban nem volt sziginifikáns különbség.

A közösségben szerzett infekciók előfordulása 73,6% volt, a nococomialis szepsziseké 26,4% (20,4% kórházi, 6% intenzív osztályon szerzett). A kórházi szepszisz halálozása, magasabb volt mint a közösségben szerzett szepsziseké (37,6% vs. 14%, p<0,001).

A fertőzés forrása leggyakrabban légúti infekció és a központi idegrendszer fertőzése volt. Mikrobiológiai diagnózis az esetek 75%-ában volt. A vezető kórokozók a *N. meningitidis* és a *S. pneumoniae* voltak. A betegek 63,5 %-a igényelt gépi lélegeztetést.

A szepszisz kimenetelét meghatározó tényezőket a PIRO rendszer szerint elemezve a predisponáló tényezők közül szignifikánsan növelte a halálozási rizikót az alapbetegség (OR: 3,55; 95% CI:2,24-5,62 p<0,001) és az immunszuppresszió (3,67; 95%CI: 2,16-6,22 p<0,001).

Az infekciót jellemző tényezőkben nagyobb rizikót jelentett a kórházi fertőzés (OR: 3,51; 95%CI: 2,15-5,72 p<0,001), valamint a szeptikus sokk súlyossági besorolás (OR: 8,41; 95%CI: 5,15-13,74 p<0,001). Az intenzív osztályos beavatkozások között a lélegeztetés (OR:15,46; 95%CI: 3,57-67,03 p<0,001), az újraélesztés (OR:4,7; 95%CI: 1,88-11,76 p<0,001) és a veseptlő kezelés igénye (OR:9,92; 95%CI: 2,18-45,16 p<0,01) növelte jelentősen a rizikót többváltozós elemzés alapján.

Az infekcióra adott választ jellemző tényezők között a szepszisz súlyossága szignifikánsan (p<0,001) növelte a halálozási esélyt. A súlyos szepszisz (OR: 13,4; 95% CI: 4,0-44,7 p<0,001) és szeptikus sokk (OR: 52,9; 95%CI: 16,1-173,2 p<0,001) jelentős kockázat növekedést jelentett a „szepszisz” kategóriához viszonyítva.

A gyermekeknél a szervelégtelenségek között a cardiovascularis és a légzőrendszer érintettsége dominált. Ritka volt a veseelégtelenség és a májérintettség kialakulása. A többszervi elégtelenség nagy mértékben növelte a rizikót (4 szerv elégtelenség esetén OR:9,09; 95%CI: 5,19-15,91 p<0,001 és 5 szerv elégtelenségénél OR: 12,37; 95% CI: 4,29-33,69 p<0,001).

Összesen 293 betegnél végeztünk kvantitatív procalcitonin meghatározást a szokásos laboratóriumi paraméterek (fehérvérsejtszám, vér-gáz, stb.) mellett. A szepszis markerek között az indulási (PCT_1) és a maximális procalcitonin (PCT_{max}) szignifikánsan különbözött a különböző súlyossági csoportokban, ezzel szemben a szintén általánosan használatos C-reaktív protein (CRP_1 és CRP_{max}) értékek nem. A PCT 10,01-100,0 ng/mL koncentrációjú csoportba tartozó szeptikus betegnek, közel 9-szer nagyobb volt az esélye a letális kimenetelre, mint akinek PCT szintje 0,10-2,00 között volt ($p < 0,05$). Ez a kockázat a 100 feletti PCT szint esetén 24-szeres ($p < 0,01$) volt. A PCT_1 és a PCT_{max} értékek között igen szoros összefüggés volt ($r = 0,926$; $p < 0,001$). Negatív korreláció volt a procalcitonin (PCT_1 , PCT_{max}) koncentrációk és a BE ($r = -0,285$ és $-0,316$, $p < 0,001$), valamint a prothrombin ($r = -0,32$ és $-0,342$ $p < 0,001$) értékek között.

A túlélő és meghalt betegcsoportok között különböztek a PRISM és $TISS_{max}$ median értékek ($p < 0,001$), a PCT_{max} és CRP_{max} értékek ($p < 0,01$), a BE ($p < 0,05$), valamint a prothrombin, thrombocyta és fehérvérsejt median értékek ($p < 0,001$) is.

A 16 év alatt 25%-ról 14,8%-ra csökkent a gyermekkori szepszis halálozása osztályunkon. Ebben valószínűleg a második periódusban a szepszis markerek rutinszerű használatával a korai diagnózis, a szepszis guideline-ok beépítése a mindennapi gyakorlatban, valamint a reszuszcitációs igény csökkenése (10,8% vs. 5,7%) játszott szerepet.

BEVEZETÉS

Az elmúlt 100 évben gyors és jelentős fejlődés következett be a szepszis diagnózisa, kórleltana, epidemiológiája, monitorizálása és kezelése területén. Ennek ellenére a szepszis halálozása ma is elfogadhatatlanul nagy.¹⁻⁶ A nyolcvanas évektől nem sikerült érdemi előrelépést elérni a halálozásban. A „Surviving Sepsis” mozgalmat 2002-ben azzal a céllal hozták létre, hogy a szepszis kezelésének jobbításával csökkentsék a halálozást (www.survivingsepsis.org). Ezen tevékenység keretében nemzetközi irányelveket fogalmaztak meg. A „Surviving Sepsis” mozgalomhoz hazánk is csatlakozott. A Magyar Szepszis Fórum 2003. október 25-én jött létre öt Szakmai Kollégium részvételével. A gyermekgyógyászatban a szepszis jelentőségét az adja, hogy a nemzetközi erőfeszítések ellenére, napjainkban is az egyik leggyakoribb halálok.⁷

Jelen tanulmány célkitűzése az ország vezető infektológiai kórházának gyermekintenzív osztályán a szepszis diagnosztikában alkalmazott markerek prediktív értékének vizsgálata. A gyermekeknél vizsgálni kívántam a szepszis incidenciáját, a kimeneteli eredményeket, az intenzív ellátás legfontosabb adatait, a laboratóriumi eredményeket és a vizsgált időszakban bekövetkezett változásokat.

CÉLKITŰZÉSEK

Célkitűzés: a szepszis diagnosztikában alkalmazott markerek prediktív értékének vizsgálata az ország vezető infektológiai kórházának gyermekintenzív osztályán, 16 éves időszakban (1993-2009) kezelt szeptikus gyermekek adatainak feldolgozásával.

Dolgozatomban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

- Milyen a gyermekkori szepszis gyakorisága és kimenetele az ország vezető infektológiai kórházának gyermekintenzív osztályán?
- Milyen volt a szepszis súlyosság szerinti megoszlása és halálozása?
- Volt-e változás a halálozásban a vizsgált 16 éves periódusban?
- Milyen szervműködési zavarok voltak jellemzők a szeptikus gyermekekre és milyen volt a sokszervi működészavar prediktív értéke?
- Milyen arányban született mikrobiológiai diagnózis a vizsgált beteganyagban?
- Milyen volt a kórokozók megoszlása és a kórokozók szerinti halálozás?
- Volt-e változás a kórokozók előfordulásában a vizsgált időszakban?
- Milyen volt a szepszis markerek (procalcitonin, C-reaktív protein) prediktív értéke?
- Milyen volt a prognosztikus pontozási rendszer (PRISM-score) és intenzív beavatkozások (TISS score) összefüggése a szepszis kimenetelével?
- Milyenek az adataink a nemzetközi eredményekhez viszonyítva?

Összefoglalva: A célkitűzésemnek megfelelően megvizsgáltam az eddigi legnagyobb (n=496) magyar gyermekkori beteganyagban a szepszis epidemiológiai és klinikai megjelenési formáit, sajátosságait, különös figyelmet fordítva a betegség kimenetelét prognosztizáló tényezőkre. A vizsgálat eredményeit a nemzetközi adatokkal összehasonlítva kerestem a továbblépés lehetőségeit a kimenetel javításához.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK

A vizsgálatot a Fővárosi Egyesített Szt. István és Szt. László Kórház Gyermekintenzív Osztályán, 1993. február 1. és 2009. július 30. között szepszis diagnózissal ápolott 0-18 éves gyermekek adatainak feldolgozásával végeztem.

MÓDSZEREK

Általános jellemzők meghatározása

A vizsgálatba a Szt. László Kórház Gyermekintenzív osztályán 1993. február 1. és 2009. július 30. között szepszis diagnózissal ápolott 0-18 éves gyermekeket vontam be. Az adatgyűjtés részben prospektíven, részben retrospektíven történt. Az adatokat a PIRO rendszer szerint gyűjtöttem.

A betegeknél az intenzív osztályos ápolás következő adatait regisztráltam.

- **Ápolás adatai betegenként:** diagnózisok, PRISM-score, legmagasabb TISS score (Therapeutic Intervention Scoring System) -7. *melléklet*, életkor (hó), nem (fiú, lány), intenzív osztályos ápolás ideje (ITO nap), kimenetel. A túlélés kategória a Gyermekintenzív osztályról élve kihelyezett, vagy áthelyezett betegeket jelentette. A betegek későbbi sorsát ez a tanulmány nem vizsgálta.
- **Fertőzés keletkezési helye:**
 - „CA” – otthon (közösségben) szerzett infekció,
 - „NC-Á” = nozokomiális átvett, kórházi fertőzés (az intenzív osztályos felvételre kórházban szerzett infekció miatt került sor)
 - „NC-S” = nozokomiális saját (a gyermekintenzív osztályon kialakult nozokomiális infekció).
- **Szepszis forrása (zárójelben a használatos rövidítés):** gennyes agyhártyagyulladás (továbbiakban: m-pur), hasi, vagy enterális infekciót (GI-trakt), légúti, lágyszövet, urogenitalis, véráram, kanül, postoperatív (postop) fertőzést különítettem el, illetve amennyiben a szepszis forrását nem lehetett megállapítani „ismeretlen” jelölést alkalmaztam.

- **Szepszis súlyossága:** a szepszis súlyosságának megítélése a jelenleg elfogadott gyermekkori kritériumok szerint történt (*1. és 2. melléklet*)- szepszis, súlyos szepszis és szeptikus sokk kategóriákat használva.
- **Az intenzív osztályos beavatkozások között regisztrálásra kerültek:**
 - lélegeztetés: konvencionális, noninvazív (NIV), vagy nagyfrekvenciás oszcilláció (HFO) és időtartama napban
 - Surfactans adás
 - Parenterális táplálás (PT), gyomorszonda viselés (GYSZ), enterális táplálás (ET)
 - Keringéstámogatás (VA th) szükségessége.
 - Vénabiztosítás módja –v. jugularis externa (vje), v. subclavia (vsc), v. femoralis (vf) és v. jugularis interna (vji) kanülálás. Természetesen általában mindegyik gyermeknél volt perifériás véna kanülálás is.
 - Egyéb beavatkozások: artéria kanülálás, újraélesztés (CPR), intraossealis kanülálás (IO-tű), mellkasi szívás (MSZ), bronchoscoopia, bronchoalveolaris lavage (BAL), műtéti beavatkozások (pl. endoscopos sinus műtét /FESS/, mastoidectomia, stb.).
 - Vesepótló kezelés: peritonealis dialysis (PD), hemodialysis (HD), hemofiltratio (HF).
 - Egyéb extracorporalis technikák: hemoperfúzió (HP), plazmaferesis (PF), vércsere.

Vizsgáltam a különböző szervek érintettségét és a szervelégtelenségek számát az elfogadott gyermekkori kritériumok szerint (lásd *2. melléklet*). Feldolgozásra kerültek a legfontosabb laboratóriumi szepszis markerek, a C-reaktív protein (CRP), procalcitonin (PCT), a prealbumin (PA) és a CRP/PA arány. Vizsgáltam, hogy mennyire korrelálnak a laboratóriumi markerek és a szepszis súlyossága. Adatainkat a nemzetközi eredményekkel vettem össze.

Procalcitonin meghatározás

A procalcitonint (PCT) szérumból a kórház Központi Laboratóriuma határozta meg immunoluminetriás módszerrel lumineszcens immunoassay alkalmazásával.

C-reaktív protein meghatározás

A C-reaktív protein (CRP) meghatározásokat vérszérumból a kórház Központi Klinikai Laboratóriuma végezte immunturbidimetriás módszerrel (DIALAB GmbH, Wien, majd 2007-től Olympus analízátorral).

Prealbumin meghatározás

A prealbumin (PA) (transthyretin) meghatározás szérumból történt, immunturbidimetriás módszerrel, Olympus automatával.

Interleukin-6 meghatározás

Az interleukin-6 (IL-6) meghatározás betegágy mellett történt, teljes vérből PicoScan denzitometriás készülékkel (Milenia Quickline GmbH).

Mikrobiológiai vizsgálatok

A mikrobiológiai vizsgálatokat a kórház Mikrobiológiai Laboratóriuma végezte. A betegetől a rutin leoltások (orrváladék, torokváladék, sze. széklet, vizelet, trachea) mellett betegségüktől függően a steril helyekről történt mintavétel (hemokultúra, liquor, pleurális folyadék, műtéti területről leoltások).

Statisztikai elemzés

A kvalitatív klinikai adatok abszolút és relatív gyakoriságát, a folytonos változók (pl. laboratóriumi adatok) középértékét, standard deviációját (SD), a non-normális eloszlású változók mediánját és kvartiliseit (Q1,Q3), néhány esetben a szélső értékeit közöljük. A statisztikai összehasonlításokat t-próbával ill. non-normális eloszlás esetén Mann-Whitney próbával végeztük, a többszörös összehasonlításoknál a szignifikancia szint szigorítása érdekében Bonferroni módszert alkalmaztunk. A kvalitatív adatok összehasonlítása chi-négyzet próbával, valamint z-próbával történtek. Több csoport összehasonlítása esetén varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk, a csoportonkénti összehasonlításokat Tukey-teszttel végeztük. A statisztikai összehasonlítások kétoldali próbával, $p < 0,05$ szignifikancia szinten történtek. A vizsgált klinikai jellemzők mortalitásban játszott szerepét egy- ill. többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk, az esélyhányadost (odds ratio OR) és a 95%-os konfidencia intervallumot

(95%CI) közöljük. Az OR szignifikanciáját Wald-statisztikával vizsgáltuk. A többváltozós logisztikus regresszió esetén stepwise (forward) módszert alkalmaztunk. A különböző klinikai és laboratóriumi jellemzők prognosztikus szerepét ROC analízissel is vizsgáltuk, ahol az egyes tényezők szenzitivitását, specificitását, valamint prediktív értékeit közöljük, továbbá a ROC görbealatti terület értékét és szórását is megadjuk.

A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK, ÚJDONSÁGOK ÖSSZEFOGLALÁSA, ÉS GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

1. Először dolgoztam fel Magyarországon ilyen nagy létszámú (n=496) szepsziszben szenvedő gyermekanyagot. Az eddigi magyar közlemények lényegesen kisebb betegszámot vizsgáltak.
 - 1.1. Megállapítottam, hogy a nemzetközi adatokhoz hasonlóan osztályunkon is legnagyobb számban a csecsemők betegedtek meg szepsziszben (a betegek 40%-a egyévesnél fiatalabb volt!), Nagyobb gyermekeknél a szepszisz előfordulása lényegesen ritkább, összesen a betegek 18%-a volt 7 éves életkor felett. A fiúknál gyakoribb volt a szepszisz (57,4%), de a halálozásban nem volt szignifikáns különbség.
 - 1.2. A szeptikus betegek halálozása 19,4% volt (96 eset), ami hasonlítható a nemzetközi adatokhoz. A szepszisz jelentőségét jól illusztrálja az az adat, hogy a szeptikus betegek halálozása az osztály ugyanezen időszakra vonatkozó átlagos halálozásának (4,3%) közel ötszöröse, a nem szepszisz diagnózissal ápoltakénak pedig közel húszszorosa volt! A guideline-ok és az új szepszisz markerek alkalmazásával a halálozást csökkenteni lehetett.
2. A fertőzések keletkezési helyére és forrására vonatkozóan az alábbi adatokat nyertem.
 - 2.1. A gyermekeknél a közösségben szerzett infekciók szerepeltek leggyakrabban (73,6%), míg a hazai felnőtt adatok ezzel szemben csak 37%-os gyakoriságot mutattak.
 - 2.2. Adatainkban a közösségben szerzett infekciók halálozása kisebb volt, mint a nosocomialis szepsziszeké 14% vs 37,6% (p<0,001). A

nosocomiális fertőzések között szignifikánsan rosszabb volt a kórházi fertőzések halálózása, mint az intenzív osztályokon kialakult szepsziseké ($p < 0,001$). Érdekes módon ugyanezt a különbséget nem észlelték a felnőtt hazai tanulmányban, ott nem volt szignifikáns eltérés a közösségben, kórházban és az intenzív osztályon szerzett fertőzések halálózási kockázata között. A közösségben szerzett szepszisek gyermekeknél észlelt alacsonyabb halálózásában szerepet játszhat kórházunk speciális infektológiai profilja (nincs sebészeti beteg), a jobb betegirányítás és a gyermekek általánosan megfigyelt kedvezőbb eredményei.

A nosocomiális fertőzések eszközhasználattal történő összefüggését osztályunkon is tanulmányoztam.

- 2.3. A szeptikus gyermekeknél a fertőzés forrása leggyakrabban légúti infekció volt, amit a központi idegrendszer fertőzése követett. A központi idegrendszer érintettségének magas aránya az intézet speciális profiljából adódik, a szokásosnál sokkal nagyobb arányban kezelünk központi idegrendszeri fertőzésben szenvedő gyermekeket.
3. Magyarországon először elemeztem gyermekeknél a szepszis kimenetelét meghatározó tényezőket a PIRO rendszer szerint.
 - 3.1. A predisponáló tényezők között kiemelt szerepet játszott az alapbetegség és az immunszuppresszió, ami szignifikánsan növelte a halálózási rizikót (OR: 3,55 és 3,67, $p < 0,001$).
 - 3.2. Rosszabb eséllyel járt a kórházi fertőzés (OR: 3,51, $p < 0,001$), valamint a szeptikus sokk súlyossági besorolás (OR: 8,41, $p < 0,001$).
 - 3.3. Az intenzív osztályos beavatkozások között a lélegeztetés (OR:15,46 $p < 0,001$), újraélesztés (OR:4,7 $p < 0,001$) és a vesepótló kezelés igénye (OR:9,92 $p < 0,01$) növelte jelentősen a rizikót többváltozós elemzés alapján.
 - 3.4. A kórokozók közül a legrosszabb indulatúak voltak a *Pseudomonas*, a *Serratia* és a gombafertőzések.

A halálózás szempontjából a legnagyobb kockázatot a 0-3 nap ápolási idő (halálózás 55,4%!), az alapbetegség (33,2%), a csökkent immunvédekezés

(40,2%), a veselégtelenség (56,8%) és bizonyos kórokozók jelentették.

4. A sepszis súlyossága szignifikánsan ($p < 0,001$) növelte a halálozási esélyt, a súlyos sepszis (OR: 13,4) és szeptikus sokk (OR: 52,9) jelentős kockázat növekedést jelentett a „sepszis” kategóriához viszonyítva.
5. A gyermekeknél a szervelégtelenségek között a cardiovascularis és a légzőrendszer érintettsége dominált. A gyermekeknél ritka a veseelégtelenség (szemben a felnőttekkel!) és az újszülöttkoron túl a májérintettség kialakulása. A szövődmények és a többes szervelégtelenségek (OF: 4 és 5) (OR: 9,09 és 12,37 $p < 0,001$) is jelentős rizikónövelő hatásúak voltak.
6. A sepszis markerek között 293 betegnél végeztünk kvantitatív procalcitonin meghatározást, valamint vizsgáltam a C-reaktív protein, prealbumin és CRP/PA hányados értékek prediktív szerepét a szokásosan használt laboratóriumi paraméterek (fehérvérsejtszám, vér-gáz, stb.) mellett.
 - 6.1. A sepszis markerek között az indulási (PCT_1) és a maximális procalcitonin (PCT_{max}) szignifikánsan különbözött a különböző súlyossági csoportokban, ezzel szemben a szintén általánosan használatos C-reaktív protein (CRP_1 és CRP_{max}) értékek nem
 - 6.2. Vizsgáltam, hogy milyen mértékben növekszik a halálozás esélye a PCT szint emelkedésével, az esélyhányadost az I. PCT csoporthoz (0,10-2,00 ng/ml) viszonyítva. A PCT 10,01-100,0 ng/ml koncentrációjú csoportba tartozó szeptikus betegnek, közel 9-szer nagyobb volt az esélye a letális kimenetelre, mint akinek PCT szintje 0,10-2,00 között volt ($p < 0,05$). Ez a kockázat a 100 feletti PCT szint esetén 24-szeres ($p < 0,01$). Az OR 95% CI igen tág, azonban még az alsó határokat tekintve is jelentős a kockázat mértéke.
 - 6.3. Vizsgáltam a PCT_1 és a PCT_{max} összefüggését a többi vizsgált paraméterrel.
 - 6.3.1. A PCT_1 és a PCT_{max} között igen szoros összefüggés volt, a korrelációs koefficiens $r = 0,926$; $p < 0,001$.
 - 6.3.2. A PRISM és $TISS_{max}$ között is szignifikáns korreláció volt, $r = 0,438$; $p < 0,001$, bár az összefüggés nem olyan szoros, mint a PCT esetében.

- 6.3.3. Negatív korreláció volt a procalcitonin (PCT_1 , PCT_{max}) koncentrációk és a BE ($r = -0,285$ és $-0,316$, $p < 0,001$), valamint a prothrombin ($r = -0,032$ és $0,342$, $p < 0,001$) értékek között.
- 6.4. A túlélő és meghalt betegek adatait is részletesen elemeztem.
 - 6.4.1. Szignifikáns különbség volt két csoportban a PRISM és $TISS_{max}$ median értékek között ($p < 0,001$)
 - 6.4.2. Szintén szignifikánsan különböztek PCT_{max} és CRP_{max} értékek ($p < 0,01$), a BE ($p < 0,05$), valamint a prothrombin, thrombocytá és fehérvérsejt median értékek ($p < 0,001$).
7. Vizsgáltam a 16 év alatt bekövetkezett változásokat. Jelentős csökkenést (25%-ról 14,8%) sikerült elérni a gyermekkori szepszis halálozásában a vizsgált periódusban. A csökkenésben az alábbi tényezők játszhatnak szerepet.
 - 7.1. Magyarországon elsőként vezetem be osztályomon az intraossealis kanülálás *rutinszerű* alkalmazását a shockos ill. reszuszcitációt igénylő betegek ellátásába.
 - 7.2. Törekedtem a szeptikus gyermekek korai intenzív osztályos felvételére. A korábbi felvételnek szerepe lehet a reszuszcitációs igény csökkenésében. Az első időszakban 25 újraélesztés történt (a felvett szeptikus gyermekek 10,8%-a) a második periódus 15 esetével (5,7%) szemben.
 - 7.3. A szepszis markerek (CRP, PCT, PA, CRP/PA, IL-6) használatának bevezetése a mindennapi gyakorlatban jelentősen javította a korai diagnózis felállítást. A diagnosztikus pontosságot javították az ismételt meghatározások és a párhuzamosan több marker vizsgálata. A betegeknél a korai diagnózis és az intenzív felvétel csökkentette a lélegeztetési igényt és javította a kimenetelt.
 - 7.4. Ismételten felhívtam a figyelmet a szepszis guideline-k szerinti ellátásának fontosságára és segítettem ezeket a magyar ellátási lehetőségekbe beilleszteni.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat elkészítéséhez nyújtott segítségért számos embernek tartozom köszönettel.

Először köszönetet szeretnék mondani dr. Radnai Zoltán főigazgató Úrnak, aki lehetővé tette a képzésben való részvételemet és támogatta tudományos és klinikai munkásságomat. Köszönettel tartozom korábbi igazgatóimnak, dr. Mikola Istvánnak és dr. Rapi Katalinnak akik támogatása nélkül Osztályom nem jöhetett volna létre és nem működhetne.

Hálás vagyok Pintér Sándor professzor úrnak (SZTE Gyermekklinika) aki első munkahelyemen elindított a minőségi munka irányába.

Köszönetet szeretnék mondani dr. Szűcs Sándor főorvos úrnak és prof. dr. †Tekulics Péternek akik nélkül nem választottam volna a gyermekintenzív ellátást szakterületemül. Nagy szeretettel emlékszem vissza prof. dr. Hirsch Tiborra, aki ráirányította figyelmemet a multidiszciplináris intenzív osztály jelentőségére és megtanított a parenterális táplálásra és a keringéstámogatásra. Baráti hálával tartozom Péntes István professzor úrnak aki mindig atyai szeretettel segített és támogatott az intenzív ellátás útvesztőiben.

Köszönöm dr. Szalka András főorvos úrnak, korábbi orvosigazgatómnak és Ludwig Endre professzor úrnak hogy mindig nagy szakértelemmel segítettek az infektológiai problémákban és kialakították infektológiai szemléletemet.

Köszönettel tartozom osztályom dolgozóinak, a nővéreknek és az orvoskollégáknak, akik a mindennapok munkájában segítettek a dolgozat alapját képező klinikai munka kivitelezésében. Köszönöm dr. Konkoly-Thege Marianne, dr. Pintér Erzsébet főorvosok és Fey Erzsébet laborvezető baráti segítségét a vizsgálatok elvégzésében és munkatársaik munkáját is. Köszönöm a Delej Vérellátó munkatársainak betegeink ellátásában nyújtott segítségét.

Szeretném megköszönni Édesapámnak, hogy szigorú kritikával mindig igényes munkára ösztönzött. Köszönet illeti családjunk többi tagját is, Édesanyámat, testvéreimet Piroskát, Ildikót, Antalt és Gergőt, akik támogatták munkásságomat.

Hálával tartozom Sulyok Endre professzor úrnak, aki nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre és személyében igazi barátá laktam.

Külön köszönettel illeti dr. Székely Andrea főorvosnőt és dr. Paksy Andrászt a statisztikai számítások elvégzéséért.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPEZŐ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

- I. **Újhelyi E.** Sepszis- bakteriális toxinok, vagy citokin vihar. *Gyermekorvos Továbbképzés* 2006; 5: (1): 9-14 (felkért közlemény)
- II. Pintér E, **Újhelyi E**, Petrányi G: A C-reaktív protein biokémiája, funkciója és klinikai jelentősége. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 2004;7:166-172
- III. Pintér E, **Újhelyi E**, Schüsler I, Szalka A. A procalcitonin és a szérumkalciumszint alakulása gyermekeknél. *Táplálkozás - Allergia - Diéta*, 1999. 4(3-4): 15-18
- IV. **Újhelyi E**, Pintér E. Procalcitonin concentrations in septic children *Clin Chem Lab Med, Proceedings* 2003; 41:939-942 **IF: 1,407**
- V. **Újhelyi E.** Gyermekkori sepsis. *Infektológia és klinikai mikrobiológia* 2004; 11(3): 100-107
- VI. Pintér E, **Újhelyi E**. Prealbumin concentrations in critically ill children *Clin Chem Lab Med, Proceedings* 2003; 41: 797-800 **IF: 1,407**
- VII. **Újhelyi Enikő**, Pintér E: Prealbumin meghatározás gyermekeknél. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2003; 10:150-154
- VIII. Pintér E, **Újhelyi E**, Petrányi G. Prealbumin biokémiai, klinikai és gazdasági jelentősége. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia*, 2003;10:145-149
- IX. **Újhelyi E:** A sepsis kezelése gyermekkorban. *Kórház* 1999; 4:2-8 (felkért közlemény)
- X. **Újhelyi E:** A sepsis kezelése gyermekkorban. *In: Hirsch T, Tekulics P, Újhelyi E: Gyermekaneszteziológia és gyermekintenzív terápia*, White Golden Book, 2003 p582-598
- XI. **Ujhelyi E:** Gyermekkori sepsis ellátása a nemzetközi irányelvek szerint. *Hippocrates* 2007;9:4-8
- XII. **Újhelyi E:** Infekciók okozta sürgősségi állapotok ellátása gyermekkorban (felkért közlemény). *Gyermekorvos Továbbképzés* 2007; 6:273-7
- XIII. **Ujhelyi E dr:** Gyermekkori sepsis korszerű ellátása. *Gyermekgyógyászat* 2009;60:216-223
- XIV. Diófási E, Krivácsy P, **Újhelyi E:** Varicella- mindig magától gyógyuló gyermekbetegség? *Pediáter*, 2001, 10: 281-283
- XV. **Ujhelyi E**, Szűcs A: Varicella in the pediatric intensive care unit *Ped Crit Care Med*, 2007; 8(3 Suppl.): A57-58 (P 7.1.138)
- XVI. **Újhelyi E.** Varicella a gyermekintenzív osztályon. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2004;11: 51-54
- XVII. **Ujhelyi E**, Szűcs A., Liptai Z: Miért oltunk a varicella ellen? *Gyermekorvos Továbbképzés* 2009; 8:146-150
- XVIII. **Újhelyi Enikő:** Purulens meningitis kezelése a gyermekintenzív osztályon. *Pediater*; 2002; 11(1): 24-29
- XIX. **Ujhelyi E:** Invazív Pneumococcus infekciók kezelése gyermekeknél. *Gyermekaneszteziológia és Gyermekintenzív Terápia*. 2006; 6:26-32
- XX. **Újhelyi E:** Az invazív Pneumococcus infekciók kezelése gyermekkorban. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle* 2006;11 (Különszám): 10-13
- XXI. Ivády B, Liptai Z, **Ujhelyi E**, Balázs Gy: Pneumococcus – meningitis gyermekkorban – kilenc és fél év tapasztalata a Szent László Kórházban. *Ideggyógyászati Szemle* 2008;61(11-12):385-390
- XXII. Vahaboglu H, Fúzi M, Cetin S, Gundes S¹, **Újhelyi, E**, Coskuncan F¹, and Tansel O¹: Characterization of Extended-Spectrum β -Lactamase (TEM-52)-Producing Strains of *Salmonella enterica* S rovar Typhimurium with Diverse resistance Phenotypes. *Journal of Clinical Microbiology*, 2001; 39: 791-793 **IF: 3,565**

- XXIII.** Újhelyi E, Szalka A: Ciprofloxacín a gyermekgyógyászatban. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 1999; XXIX. évf. 4 sz. 184-193
- XXIV** Benke P, **Ujhelyi E.** Sepsis diagnosztika ágy melletti lehetőségei – IL6 meghatározás. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2009;39 (suppl.1): 40
- XXV.** **Ujhelyi E.** Új eredmények a gyermekkori sepsis kezelésében
Infektológia és klinikai mikrobiológia 2009; 16 (1-2): 1-5
- XXVI.** **Ujhelyi E:** Az eszköz alapú nosocomialis surveillance tapasztalatai a gyermekintenzív osztályokon – HELICS 1996. *Infekciókontroll* 1998;2,9-11
- XXVII.** Gulácsy L, Tatár Kiss Zs, Péntes I, **Újhelyi E,** Félegyházi Á, Somogyvári Zs: Surveillance intenzív betegellátó és intenzív gyermekosztályokon és perinatalis centrumokban. *Egészségügyi Gazdasági Szemle* 2000, 37,1, 67-77
- XXVIII.** **Újhelyi E,** Gesztes É: Intraossealis kanülálás a gyermekintenzív ellátásban. *Aneszteziológia és intenzív terápia,* 2001; 31, (3):21-26
- XXIX.** **Újhelyi E,** Szalai Gy: Csecsemő- és gyermekkori újraélesztés – 10 év tapasztalatai. *Gyermekaneszteziológia és intenzív terápia* 2004;4:37-41
- XXX.** A gyermekkori súlyos sepszis és a septicus sokk kezelésének szakmai irányelve Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium 2008. Összeállította: **Ujhelyi E** *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2009;39:149-156

AZ ÉRTEKEZÉSBEN NEM SZEREPLŐ EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- XXXI.** Nemes A, **Újhelyi E,** Pintér S: Dystonia musculorum deformans. *Gyermekgyógyászat* 1985; 36: 607-615
- XXXII.** **Újhelyi E,** Simonkovich P. "A teljes értékű parenteralis táplálás"
*Anaesthesiológia-Int.Th.*18, 91-95, 1988
- XXXIII.** **Újhelyi E:** Gyermekkori láz- és fájdalomcsillapítás
Gyógyszereink, 44. 123-127.(1994) (felkért tanulmány)
- XXXIV.** **Újhelyi E:** Terápiás protokollok jelentősége a csecsemő- és gyermekkori croup-betegség kezelésében *Kórház* 1995. II. évf. 5. szám
- XXXV.** **Újhelyi E:** A kruppszindróma modern szemlélete I. *LAM* 1996; 6:92-100
- XXXVI.** **Újhelyi E:** A kruppszindróma modern szemlélete II. *LAM* 1996; 6:174-179
- XXXVII.** **Újhelyi E:** Gyermekkori felső légúti obstructív betegségek ellátása (A croup szindróma kezelésének aktuális kérdései). *Medicus Anonymus,* 2000; 8:7-11
- XXXVIII.** **Újhelyi E:** Gyermekkori légúti fertőzések ellátása
Családorvosi Fórum, 2000; december: 24-28
- XXXIX,** **Újhelyi E:** Parenterális táplálás a gyermekintenzív ellátásban
Fresenius Kabi INFO II/5. 2000:2-8
- XL.** **Újhelyi E,** Krivácsy P: Intravénás glutamin a gyermekintenzív ellátásban.
Aneszteziológia és intenzív terápia, 2001; 31, (4):34-46
- XLI.** **Újhelyi E:** Gyermekkori fájdalomcsillapítás.
Családorvosi Fórum, 2002; 5. szám: 42-46
- XLII.** **Újhelyi E:** Mesterséges táplálás. *Hippocrates,* 2002; 4: 2.sz: 124-127.
- XLIII.** **Újhelyi E:** Fájdalomcsillapítás gyógyszerei
Gyermekaneszteziológia és intenzív terápia Vol 3., 2003; 2. szám: 11-17.
- XLIV.** **Újhelyi E:** A légúti betegségek kezelése
Családorvosi Fórum, 2003/3: 54-59
- XLV.** **Újhelyi E:** Gyermekkori görcsölés ellátása
Családorvosi Fórum, 2003/4: 46-52
- XLVI.** **Újhelyi E:** Változások a gyermekkori croup syndroma ellátásában
Hippocrates, 2003; (5) 5: 324-328
- XLVII.** **Újhelyi E:** Kritikus állapotú csecsemők és gyermekek táplálásterápiája. Új diéta
2003/4. 7-8
- XLVIII.** Szentirmai Cs, Gesztes É, Hauser B, Kelemen Á, Mikos B, Nagy Á, Praefort L,

- Újhelyi E:** A Magyar Resuscitációs Társaság gyermekkori alapszintű újraélesztésre vonatkozó 2004. évi ajánlása
Gyermekgyógyászat, 2004, 55(5) 615-622 (másodközlés!)
- XLIX.** Szentirmai Cs, Gesztes É, Hauser B, Kelemen Á, Mikos B, Nagy Á, Praefort L, **Újhelyi E:** A Magyar Resuscitációs Társaság gyermekkori alapszintű újraélesztésre (PBLIS) vonatkozó 2004. évi ajánlása
Újraélesztés, 2004/2, 2(2) 82-87
- L.** Szentirmai Cs, Gesztes É, Hauser B, Kelemen Á, Mikos B, Nagy Á, Praefort L, **Újhelyi E:** A Magyar Resuscitációs Társaság gyermekkori kiterjesztett újraélesztésre (PALS) vonatkozó 2004. évi ajánlása. Újraélesztés, 2004/2, 2(2):88-90
- LI.** **Újhelyi E:** Infektológiai szempontok a gyermekanesztéziában és gyermekintenzív ellátásban. Gyermekaneszteziológia és intenzív terápia 2004;4(1):3-10
- LII.** Szentirmai Cs, Gesztes É, Hauser B, Kelemen Á, Mikos B, Nagy Á, Praefort L, **Újhelyi E:** A Magyar Resuscitációs Társaság gyermek alapszintű újraélesztésre vonatkozó 2004. évi ajánlása
Aneszteziológia és Intenzív Terápia, 2004, 34(2) 62-71
- LIII.** **Újhelyi E:** Gyermekkori sepsis
Infektológia és klinikai mikrobiológia 2004; 11(3): 100-107
- LIV.** **Újhelyi E:** Herpes simplex vírus okozta fertőzések – Kommentár
Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2005;10(4): 173-176
- LV.** Tóth Z, Hauser B, Nagy Á, Szentirmai Cs, **Ujhelyi E:** A Magyar Resuscitációs Társaság irányelve a gyermekek újraélesztéséről 2006
Újraélesztés 2006;4: (2)47-57
- LVI.** **Ujhelyi E:** Korszerű croup ellátás. Tüdőgyógyászat 2008;2(11): 27-33
- LVII.** Liptai Z, **Ujhelyi E,** Mihály I, Rudas G, Barsi P: Akut disszeminált encephalomyelitis gyermekkorban. Ideggyógyászati Szemle 2009; 62: 244-254
- LVIII.** **Ujhelyi E,** Liptai Z: Neuroinfekciók. GYOT 2009;8: in press

KÖNYVFEJEZETEK

1. **Újhelyi E:** "Akut májelégtelenség és veseelégtelenség" Jegyzet az újszülött, csecsemő- és gyermek intenzív terápiás szakápolók számára
2. **Újhelyi E:** Folyadék terapia csecsemő és gyermekkorban. c. könyvfejezet a Varga Péter (szerk) Vezérfonal a folyadék és elektrolit terápiahoz c. könyben
3. **Újhelyi E:** Mesterséges táplálás csecsemő- és gyermekkorban c. fejezet a Varga Péter (szerk) Mesterséges táplálás c. könyben.
4. **Újhelyi E:** Újraélesztés csecsemő- és gyermekkorban
Pénzes I (szerk) Az újraélesztés tankönyve, Medicina 2000, p:315-352
5. Hirsch T-Tekulics P- **Újhelyi E:** Gyermekaneszteziológia és gyermekintenzív terápia c. könyvben (W Golden Book, 2003) a következő fejezetek
6. **Ujhelyi E:** Újraélesztés csecsemő- és gyermekkorban
7. **Ujhelyi E:** Agyhalál és donorgondozás
8. **Ujhelyi E:** Antimikrobás kezelés
9. **Ujhelyi E:** Szedálás és fájdalomcsillapítás a gyermekintenzív osztályon
10. **Ujhelyi E:** Pontozási rendszerek használata
11. **Ujhelyi E:** Minőségbiztosítás
12. **Ujhelyi E:** Légzéstámogatás és lélegeztetés csecsemő- és gyermekkorban
13. **Ujhelyi E:** Mesterséges táplálás
14. **Ujhelyi E:** Folyadék- és elektrolit-zavarok
15. **Ujhelyi E:** Croup szindróma
16. **Ujhelyi E:** Bronchiolitis
17. **Ujhelyi E:** Gyermekkori pneumoniák

18. **Ujhelyi E:** Akut respirációs distressz szindróma (ARDS)
19. **Ujhelyi E:** Akut veseelégtelenség
20. **Ujhelyi E:** Akut májelégtelenség
21. **Ujhelyi E:** Reye szindróma és "Reye-szerű" betegségek
22. **Ujhelyi E:** Status epilepticus
23. **Ujhelyi E:** Guillain-Barre szindróma
24. **Ujhelyi E:** Infektológiai kórképek a gyermekintenzív osztályon
25. **Ujhelyi E:** A sepsis kezelése gyermekkorban
26. **Ujhelyi E:** Központi idegrendszeri gyulladásozó betegségek
27. **Ujhelyi E:** Nosocomialis infekciók
28. **Ujhelyi E:** A légzőrendszer sürgősségi állapotai
In Dr. Mátrai Zsolt, dr. Ujhelyi Enikő, Dudás István, dr. Stephen Ludwig:
Gyermekgyógyászati sürgősségi esetek prehospitalis ellátása, 2003
29. **Ujhelyi E:** A parenterális táplálás farmakológiája.
in: Fekete Ferenc Gyurkovits Kálmán (szerk): Gyermekgyógyászati farmakoterápia.
B&V Kiadó, 2006:113-124

ABSZTRAKTOK (ANGOL)

1. **Ujhelyi E, Pintér E:** Procalcitonin concentrations in septic children
Clin Chem Lab Med 2003; 41: Spec. Suppl. S460
2. Pintér E, **Ujhelyi E:** Prealbumin concentrations in critically ill children
Clin Chem Lab Med 2003; 41: Spec. Suppl. S460
3. **Ujhelyi E, Pintér E:** Importance of procalcitonin measurements in septic children
Infection 2003; 31: 280-281
4. **Ujhelyi E, Krivácsy P:** Severe varicella requiring pediatric intensive care
Int Care Med, 2004: S127 (P485)
5. **Ujhelyi E, Pintér E:** C-reactive protein to prealbumin ratio in critically ill children
Clinica Chimica Acta, 2005;355: S321
6. Liptai Z, Barsi P, **Ujhelyi E:** Acute Disseminated Encephalomyelitis. Poster No: 172MSP
2008.05.14-17.
7. Janevic T, Gutterman E, Mills D, Isaacman D, **Ujhelyi E.** The use of national health insurance data to determine hospital utilization proportion for the calculation of population at risk in hospital-based incidence studies. (Abstract #126)
European Journal of Epidemiology, 2009, 24(suppl 1):88.

ABSZTRAKTOK (MAGYAR)

8. **Ujhelyi E:** Súlyos croupos betegek intenzív ellátása
Gyermekgyógyászat; 1995; 46(5. melléklet): 120.
9. **Ujhelyi E:** Védőoltással megelőzhető betegségek a Gyermekintenzív Osztályon.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 1998; 5(Suppl 1):S8
10. **Ujhelyi E, Pintér E, Schüsler I:** Procalcitonin meghatározással szerzett tapasztalatok Gyermekintenzív osztályunkon.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 1999; 6(Suppl 1):S18
11. **Ujhelyi E:** Immuncompromittált betegek a gyermekintenzív osztályon
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 1999; 6(Suppl 1):S10
12. Dr. Krivácsy P, **Ujhelyi E:** Varicella kezelésével szerzett tapasztalatok a gyermekintenzív osztályon. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2000;7(Suppl 1):S17
13. **Dr. Ujhelyi E, Pintér E:** Gyermekkori meningococcus meningitisek elemzése
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2000;7(Suppl 1):S4
14. Diófási E, Krivácsy P, **Ujhelyi E:** Varicella- mindig magától gyógyuló gyermekbetegség? *Pediatr*, 2001, 10: 281-283

15. Krivácsy P, **Újhelyi E**, +Baksa J, Győri S: „Szelíd” betegség-e a bárányhimlő (esetismertetés) *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2002;32(suppl.2): 71
16. Pintér E dr, **Újhelyi E**, Stummer É: Intenzív ellátást igénylő gyermekeknél végzett prealbumin meghatározások. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 2002;9(Suppl 1):S19
17. **Újhelyi E**, Pintér E, Meláth M: Procalcitonin meghatározás intenzív ellátást igénylő septicus gyermekeknél. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2002;32(suppl.2): 29
18. **Újhelyi E**: A fájdalomcsillapítás gyógyszerei csecsemő- és gyermekkorban *Fájdalom Pain (Magyar Fájdalom Társaság kiadványa)* 2002 (3): 19
19. **Újhelyi E**: Gyermekkori sepsis epidemiológiája. *Gyermekgyógyászat* 2004;55(2, Suppl): 109-110
20. **Ujhelyi E**; Szűcs A: Varicella a gyermekintenzív osztályon *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2007;37 (Suppl. 1):31
21. **Ujhelyi E**: Gyermekkori sepsis. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2007;37 (Suppl. 1):12-13
22. Meláth M¹, Pintér E², **Ujhelyi E**³, Fey Erzsébet: Laboratóriumi paraméterek gyermekkori sepsisben *Klin Kisér Lab Med* 2008;33(1): 46
23. **Ujhelyi E**: Laboratóriumi vizsgálatok jelentősége a gyermekkori sepsisben. *Klin Kisér Lab Med* 2008;33(1): 47
24. **Ujhelyi E**: Új eredmények a gyermekkori sepsis kezelésében *Infektológia és klinikai mikrobiológia* 2008; 15(S1): S17
25. **Ujhelyi E**, Szőnyi L: Gyermekkori acut májelégtelenség kezelése a gyermekintenzív osztályon *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 2008; 15(S1): S11
26. **Ujhelyi E** dr., Faggyas A, Kállai K, Kriván G: Össejttranszplantált gyermekek intenzív osztályos kezelésének tapasztalatai - mit nyerhetünk? *E22. Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2009;39(suppl.1): 21
27. Nagy R; **Ujhelyi E**; Vámos Z: Vesepótló kezelés a gyermekintenzív osztályon *EA 14. Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2009;39(suppl.1): 15
28. Papp E, **Ujhelyi E**, Liptai Z: HSV encephalitis kezelése a gyermekintenzív osztályon *P32. Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 2009;39(suppl.1): 41
29. Kriván G, Kállay K, Vértesi G, Simon R, Márton G, Benyó G, Tóth Á, Goda V, Kelemen Á, **Újhelyi E**, Faggyas A, Nagy K: Véréképző össejt-átültetés gyermekkori súlyos aplasztikus anaemiában. *Hazai eredmények 1992-2009. Hematológia-Transzfúziológia.* 2009;42(S1):43-44
30. Kállay K, Sinkó J, Benyó G, Tóth Á, **Újhelyi E**, Faggyas A, Trethon A, Kriván G: Allogén véreképző össejt-transzplantációt követő rota- és calicivírus fertőzések. *Hematológia-Transzfúziológia.* 42(S1):77, 2009