

)

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

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Szakmány Tamás
PTE ÁOK, Klinikai Kémiai Intézet

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

Témavezetők:

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

Pécs

2003

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
1. Bevezetés, célkitűzések:	3
2. Betegek és módszerek:.....	5
2.1. A gyulladásoos válasz monitorizálási és befolyásolási lehetőségei	5
2.1.1 A gyulladásoos válasz monitorizálása:	5
2.1.2 Az NAC terápia hatásának vizsgálata:.....	5
2.2. A szeptikus sokk és a légzési elégtelenség új monitorozási és terápiai lehetőségei	7
2.2.1. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szeptikus sokkban	7
2.2.2 Az extravascularis tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknel	7
2.2.3 Mérések:.....	8
3. Eredmények, konklúzió	10
3.1. A gyulladásoos válasz monitorizálása:	10
3.2. Az NAC terápia hatásának vizsgálata:.....	11
3.3. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szeptikus sokkban	12
3.4. Az extravascularis tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknel	13
4. A fontosabb új eredmények összefoglalása:	15
4.1. Gyulladásoos markerek, a kimenetel előrejelzése:	15
4.2. A profilaktikus NAC terápia hatásai:.....	15
4.3. A microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában	15
4.4. Az EVLW és az oxigenizáció kapcsolata ARDS-ben	16
5. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk és előadások listája	17
5.1. A témában megjelent közlemények listája:	17
5.2. A témában megjelent idézhető absztraktok listája:.....	18
5.3. A témában tartott fontosabb előadások listája:	19
5.4. Elbírálás alatt lévő közlemények listája:.....	22
5.5. Az értekezés benyújtása óta elfogadott közlemények listája:.....	23
6. Köszönetnyilvánítás:.....	24

1. Bevezetés, célkitűzések:

Az intenzív terápia technikai fejlődésének ellenére, a szepszis és szisztémás gyulladási reakció következtében kialakuló többszervi elégtelenség (MOF) továbbra is a posztoperatív morbiditás és mortalitás vezető oka hasi tumorsebészeti beavatkozások után. 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-hez társuló mortalitás napjainkban is 85-100 %-os, ha 3 vagy annál több szerv válik elégtelenné. 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.

Az elektív műtétként, tumor miatt végzett nyelőcső-eltávolítás ismert mortalitását és morbiditását beavatkozás. Mivel a műtét időben és az okozott trauma mértékében jól meghatározott, ennél a magas rizikójú betegcsoportnál vizsgáltuk a gyulladási markerek (C-reaktív protein, procalcitonin, microalbuminuria) 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. 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. 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 oxigénfelvétellel nézve septicus shockban, MOF-ben és ARDS-ben. A tanulmányok eredményei azt mutatták, hogy az NAC kezelés időzítése fontos tényező lehet a kedvező hatást illetően. Egy korábbi vizsgálatunkban 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. Ezért vizsgáltuk, vajon a profilaktikus NAC kezelés, milyen hatást gyakorol a kiterjedt hasi tumorsebészeti beavatkozások okozta gyulladási reakcióra és szervdiszfunkcióra a korai posztoperatív szakban.

Szeepszisben a gyulladásoos válasz során sejtdestrukció következik be, mely az endothelium érintettsége esetén megnövekedett kapilláris átérésztésben jelentkezik, kialakítva az intersticiális ödémát, mely klinikai paraméterekkel nehezen jellemezhető. 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 vesék fokozott albuminürítése, a microalbuminuria gyorsan megjelenik és általában 48 órán belül lecseng, ha komplikáció nélküli a körlefoiyás. Az eddigi kutatások alapján azonban kevés információ áll rendelkezésre a microalbuminuria diagnosztikus értékéről a megnövekedett kapilláris permeabilitás tekintetében súlyos szeepszisben 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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány több tanulmány szerint is a légzési elégtelenség érzékeny markere. 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 túlzott folyadékpótlás és a megnövekedett vascularis átérésztés ARDS-es betegek esetén is intersticiális folyadékfelpaporodáshoz vezethet a tüdőben. Az utóbbi években kifejlesztett transzspulmonaris indikátordilúciós technika lehetővé teszi számunkra az intratorakális vérvolumen (ITBV) és az extravascularis tüdővíz (EVLW) mennyiségének egyszerű, rutinszerűen elvégezhető, megbízható mérését. 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, a mellkasröntgen vagy az oxigenizáció. Az EVLW és a pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) közötti összefüggéseket csak néhány állatkísérletes tanulmány vizsgálta, egymásnak ellentmondó eredményekkel. Hasonlóképpen, kevés információval rendelkezünk a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány és az EVLW kapcsolatáról.

Két tanulmányunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a microalbuminuria hogyan változik súlyos légzési elégtelenség miatt gépi lélegeztetést igénylő szeptikus sokkos betegéknél, 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.

2. Betegek és módszerek:

2.1. A gyulladáshoz való válasz monitorizálási és befolyásolási lehetőségei

2.1.1 A gyulladáshoz való válasz monitorizálása:

Tekintettel első tanulmányunk leíró voltára a Régió Etikai Bizottsága a betegek írásos beleegyező 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.

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

2.1.2 Az 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 betegei ugyanezen mennyiségű 5%-os dextróz infúzióban részesültek. A műtétben adott kezeléssel (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 rutint intenzív terápiás monitorizálásban és ellátásban részesült.

2.1.3. Mérések:

Klinikai állapot változása: 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. A pontokat felvételkor, majd az észlelés első 3 napján ($t_{0,1,2,3}$) határoztuk meg.

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 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on tároltuk. A szérum CRP szint meghatározására lézer nefelometriás módszert alkalmaztunk (Beckman Coulter Image Immunochemistry Analyser, Beckman Coulter Inc., USA). A laboratórium által meghatározott normál tartomány $<10\text{ mg/l}$ volt.

Szérum procalcitonin szint meghatározása: A PCT szintet (normál $< 0.5\text{ ng/ml}$) 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 $12*75\text{ mm}$ -es plasztik csöveket tartalmaz, melyek belső felülete a procalcitonin katalalcin régiójára specifikus antitesttel van bevonva. A másik, a procalcitonin calcitonin régiójára specifikus antitest, luminescens tracerrel (akridínium észter) jelölt. A módszer két antigén specifikus monoklonális antitest procalcitoninon való kötődésén alapul. A minták analizálása során, a szoftver a regisztrált lumineszcens jeleket a kalibrációs görbe alapján koncentrációra számította át. A laboratórium által meghatározott normál tartomány $<0,5\text{ ng/ml}$ 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 egyéenkénti 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). A microalbuminuriát a vizelet albumin és creatinin koncentrációjának arányával (M:Cr) fejeztük ki; normál érték $<10\text{ mg/mmol}$. *Statisztika:* 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.

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. Statisztikai szignifikancia szintnek $p < 0,05$ fogadtunk el. A statisztikai analízist a Statistical Program for Social Sciences (SPSS®) szoftverrel végeztük Windows® operációs rendszer alatt.

2.2. A szeptikus sokk és a légzési elégtelenség új monitorozási és terápiás lehetőségei

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

2.2.2 Az extravascularis tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknel

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 elhúzódo szisztolés hypotenzióval < 90 Hgmm > 1 óráig megfelelő folyadékpótlás ellenére, inotróp szerek használata nélkül). „Koraiként” határoztuk meg, ha a szeptikus sokk diagnóza és a tanulmányba történő bevetel 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. Murray-féle „Lung Injury Score” (LIS) $\geq 1,5$.

4-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 hipertensio), 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. 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 vízom) értékét a végágeredmények függvényében változtattuk. A tanulmány ideje alatt egyik betegünk sem kapott bólusban vagy folyamatos infúzióban izomrelaxánst.

2.2.3 Mérések:

A perifériás ödéma nagyságát naponta ellenőriztük a Diskin és mtsai. által kidolgozott ún. „pitting-score”. 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 = ≥ 4 mm.

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 m²) 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 $20 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ dóziséig használtunk a cardiac index emelésére, szükség szerint noradrenalinna 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 vérkémiiai 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 ábrázoltuk. Az adateloszlás normális eloszlástól való eltérését a Kolgomorov-Smirnov teszt Lilliefors által módosított változatával vizsgáltuk. A normális eloszlást mutató változókat kétutas variancianalízis 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.

3. Eredmények, konklúzió

3.1. A gyulladássos válasz monitorizálása:

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). 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 betegei kivétel nélkül légzési elégtelenség, majd többszervi elégtelenség következtében hunytak el.

MODS: A MODS pontszámok a tanulmány egész ideje alatt szignifikánsan magasabbak voltak a nem-túlélő csoportban. 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 $p < 0,001$.

A teljes betegcsoportra nézve az ITO-ra való érkezéskor (t_0) a szérum 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 $p = 0,048$.

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

A szérum 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.

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány volt a legmegbízhatóbb paraméter a kimenetel előrejelzésében, görbe alatti terület (AUC)=0,826 míg a thrombocytaszám, AUC=0,709; a MODS, AUC=0,802 és a szérum PCT, AUC=0,682 kevésbé szenzitív és specifikus markernek mutatkozott.

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 érzékenységu 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. 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. Az NAC terápia hatásának vizsgálata:

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. Az intraoperatív kardiorespiratorikus állapot, a vérkép és vérgáz paraméterek, illetve a vérvesztés tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget az NAC és placebo csoport között. 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. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány a normál tartományban volt a t_0 és t_1 időpontokban mindkét csoportban [t_0 medián: 347 interquartilis tartomány: (246-456) vs. 321 (221-480) Hgmm $p=0,831$; $t_1=313$ (254-410) vs. 310 (245-442) Hgmm $p=0,984$, placebo vs. NAC], majd a t_2 időpontban enyhe, de nem szignifikáns csökkenés mutatkozott a kiindulási értékekhez képest, majd a t_3 időpontra visszatért a normál tartományba [$t_2=275$ (209-326) vs. 292 (178-376) Hgmm $p=0,570$ $t_3=345$ (290-426) vs. 349 (263-388) Hgmm $p=0,322$, placebo vs. NAC]. Vizsgálatunk ideje alatt a kardiovaszkuláris, vese-, máj-, hematológiai- és

neurologiai funkcióit jelző értékek mindvégig a normális tartományban voltak, a kezelt és nem kezelt csoportban egyaránt.

PCT, CRP, M:Cr: A PCT és M:Cr hasonló kinetikával változott, mint ezt korábban leírtuk, azaz a preoperatív és az ITO-ra való érkezéskor normális szérumszintű 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.

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].

Konklúzió: Eredményeink azt mutatják, hogy az alacsonyabb szérumszintű CRP szinteket kivéve az NAC profilaxis a többi vizsgált klinikai és biokémiai paraméterrel szemben 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 betegekben.

3.3. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, széptikus sokkban

2000 decembere és 2002 márciusa között 25 beteg (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 naponta meghatározott MODS pontszámok többszervi elégtelenséget jeleztek betegeinknél a tanulmányba való bekerüléskor, s ez szignifikánsan nem változott a vizsgált időszak alatt.

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. A microalbuminuria a normális tartományban volt a tanulmányba való bekerüléskor, s szignifikáns változást a továbbiakban sem észleltünk. A szérumszintű PCT és CRP értékek minden mérési pontban szignifikánsan magasabbak voltak a normálisnál. A szérumszintű albumin szint minden esetben

szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az élettani tartományánál. Az ödéma-score alapján minden betegünkénél a „pit” mélysége meghaladta a 3 mm-t.

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 ($r = 0.285$, $p = 0.078$).

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 szeptikus sokkban szenvedő betegeknél. Nem találtunk korrelációt sem a M:CR és az EVLW sem a M:Cr és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány között. Eredményeink alapján a microalbuminuria nem javasolható a szisztémás kapilláris átérésztést nyomonkövető paraméternek, kritikus állapotú betegek esetében.

3.4. 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 naponta meghatározott MODS pontszámok többszervi elégtelenséget jeleztek betegeinknél a tanulmányba való bekerüléskor, s ez szignifikánsan nem változott a vizsgált időszak alatt. A tüdősérülés mértékét jelző LIS értékek közepes és súlyos károsodást jeleztek.

A hemodinamikai változók közül a CI, a SVRI és az ITBVI mindvégig a normális tartományban voltak. Az EVLWI a referencia tartományánál mindvégig szignifikánsan magasabb értékeket mutatott. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány minden észlelési pontban szignifikánsan alacsonyabb volt a normálisnál. A PEEP mértéke minden betegünkénél meghaladta az 5 vízcim-t.

Egy *post hoc* analízis során betegeinket „alacsony” és „magas” PEEP csoportba soroltuk. A cut-off pontnak a teljes mintára vonatkoztatott medián PEEP értékét, 10 vízcim-t határoztunk meg. A két csoport adatait az 1. táblázat mutatja. Nem találtunk szignifikáns különbséget az oxigenizációban, a PaCO_2 szintben illetve az alkalmazott nyomásamplitúdóban, míg szignifikáns eltérés mutatkozott az EVLW-t illetően az „alacsony” és „magas” PEEP csoportban.

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

	„Alacsony” n=43	„Magas” n=129	p
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.

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.



4. A fontosabb új eredmények összefoglalása:

4.1. Gyulladásos markerek, a kimenetel előrejelzése:

1. Leírtuk három gyulladásos marker, a PCT a CRP és a M:Cr normális kinetikáját a nyelősőműtétek 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.

4.2. A profilaktikus NAC 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.

4.3. 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.

4.4. 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 PaO_2/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.



5. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk és előadások listája

5.1. A témában megjelent közlemények listája:

1. Molnár Zs, Szakmány T, Kőszegi T, Tekeres M: Microalbuminuria és szérum procalcitonin szint változások nyelőcsőműtétet követően *Aneszt Int Ter* 1999; 4:172-175
2. Szakmány T, Molnár Zs, Kőszegi T, Tekeres M: Gyulladásos markerek szintjének vizsgálata tumor miatti nyelőcsőműtétet után *Orv Hetil* 2000; 141:489-492
3. 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
4. Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Procalcitonin és PaO₂/FiO₂ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétet korai posztoperatív szakában *Magy Seb* 2002; 55:16-23
5. 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
6. 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
7. Molnár Zs, Szakmány T, Heigl P: Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szeptikus sokkban szenvedő betegeknél. *Aneszt Int Ter* 2002; 32:34-43
8. 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 (megjelenés alatt)
IF: 2,314

9. Molnar Z, Szakmany T, Heigl P: Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock *Intensive Care Med* 2003; DOI 10.1007/s00134-003-1651-0
IF: 2,314
10. 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 (megjelenés alatt)
IF: 0,843
11. Szakmány T, Molnár Zs, Márton S, Tóth I, Kőszegi T: Gyulladásos markerek és klinikai paraméterek előrejelző szerepének vizsgálata nagy hasi műtétek után. *Focus Medicinæ* 2002; 4:14-21
12. Kőszegi T, Szakmány T, Molnár Zs: Proinflammatorikus mediátorok mérésének jelentősége bakteriális sepszisben. *Focus Medicinæ* 2002; *Medicinæ* 4:9-14

5.2. A témában megjelent idézhető absztraktok listája:

1. Molnár Zs, Szakmány T, Kőszegi T, Tekerés M: Pathological increase in microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies *Aneszt Int Ter* 1999; 29 Suppl.2: 10
2. Szakmany T, Molnar Zs: Clinical rather than biochemical variables may predict mortality following oesophagectomies *Br J Anaesth* 2001; 86:320
3. 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
4. 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.

5. Tóth I, Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladáso reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után. (második időközi analízis) *Aneszt Int Ter* 2002; 32 Suppl. 2: 26
6. 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.
7. Szakmány T, Molnár Zs: Procalcitonin as an indicator of outcome following oesophagectomy. *Eur J Anaesth* 2002; S24:170
8. Szakmány T, Márton S, Koszegi T, Molnár Z: Clinical and biochemical parameters in predicting mortality in the early postoperative period following oesophagectomy. *Br J Anaesth* 2002; S1:25-26
9. T. Szakmány, S. Márton, Z. Molnár: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on organ dysfunction following major surgery. *Intensive Care Med* 2002; 28:S82

5.3. A témában tartott fontosabb előadások listája:

1. 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 Anaesthesiologiai és Intenzív Terápiás Társaság különdíját nyerte)
2. 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)

3. Zs Molnár, T Szakmány, T Kőszegi, M Tekeres: Increase in microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies
Annual Congress of European Academy of Anaesthesiology, Budapest 1999. augusztus 23-27.
4. 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)
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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)
11. 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)
12. T Szakmany, 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.
13. 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)
14. 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.
15. 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.
16. Márton S, Szakmány T, Molnár Zs, Cséke L, Papp A, Bogár L: Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekezős műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban
Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1.

17. Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Klinikai és biokémiai paraméterek a mortalitás előrejelzésében a nyelöcsőműtétek korai posztoperatív szakában
Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1.
(az előadás a konferencia *Fődíját* nyerte)
18. Tóth I, Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladással reagáló 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)
19. Kőszegi T, Szakmány T, Molnár Zs: Gyulladásos mediátorok jelentősége szepszisben
Magyar Laboratóriumi Diagnosztikai Társaság 51. Naggyűlése, Gyula, 2002. augusztus 28-31.
21. Szakmány T, Márton S, Kőszegi T, Molnár Zs: Clinical and biochemical parameters in predicting mortality in the early postoperative period following oesophagectomy
Austrian International Congress 2002 and Rudolf Kucher Forum, Bécs, 2002. szeptember 11-13.
(Az előadás a konferencia *Poszter szekciójának fődíját* nyerte)
22. T Szakmány, 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.

5.4. Elbírálás alatt lévő közlemények listája:

1. 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; 2003*

5.5. Az értekezés benyújtása óta elfogadott közlemények listája:

1. Márton S, Szakmány T, Molnár Zs, Papp A, Kőszegi T: Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban *Aneszti Int Ter* 2003 (megjelenés alatt)