

A SZOMATOSZTATIN PLAZMASZINT-VÁLTOZÁSAI ÉS SZEREPE MŰTÉTEK, VALAMINT SZISZTÉMÁS GYULLADÁSOS REAKCIÓK SORÁN: KLINIKAI ÉS ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK

Doktori (PhD) értekezés tézisei



Dr. Sütő Balázs

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Neurofarmakológia Program**

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. Dr. Pintér Erika

Témavezető: Prof. Dr. Helyes Zsuzsanna

PTE, ÁOK

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet és Sürgősségi Orvostani Tanszék

Pécs, 2014.

1. Bevezetés

A szisztémás gyulladásos válaszreakció (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) a szepszis és szeptikus sokk, valamint a szepszis indukálta többszervi elégtelenség (Multi Organ Failure, MOF) továbbra is vezető halálökként szerepel az intenzív osztályokon kezelt, kritikus állapotú betegek között. Az elmúlt évek humán és állatkísérletes kutatási adatainak elemzése, a kapott eredmények klinikai alkalmazása és a bevezetett standardizált terápiának köszönhetően (*Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008-2012*) a szepszis mortalitása nagy fokban csökkent. A szeptikus sokk során kialakult MOF patogenezise még a mai napig sem teljes egészében tisztázott. A mikrocirkulációs elégtelenség, szöveti és sejtszintű hipoperfúzió, a hipoxia és az acidózis okozta mitokondriális diszfunkció, adenosin trifoszfát (ATP) deplécio súlyos energetikai zavar kialakulásához vezet, mely a szervezet működését egységesen befolyásolja, és integritásának megbomlását eredményezi.

A mindennapi klinikai ellátásban a szeptikus betegek állapotának, a terápia nyomon követésének és hatékonyságának ellenőrzése céljából a CRP és PCT molekulák rutinszerű mérésére és nyomon követésére kerül sor. Egyéb más molekulák (citokinek és adhézión molekulák) is fontos szerepet töltenek be a szepszis kialakulásában és kórleletében. Az interleukin 6 (IL-6) és 8 (IL-8) szintén fontos markerek a progresszió megítélés szempontjából. A CD40 ligand (sCD40L), a szöveti plazminogén aktivátor (tPA), a monocita kemotaktikus protein-1 (MCP-1), a plazma oldékony P-szelektin (sP-selectin) és a vaszkuláris sejt adhézión (VCAM-1) molekulák plazma szintjének változása ugyancsak szoros összefüggést mutat az állapot progressziójával SIRS és szeptikus folyamatokban.

A szomatosztatin 14, illetve 28 aminosavból álló ciklikus peptid, megtalálható a kapszaicin-érzékeny érző-idegvégződésében, valamint a központi és a perifériás idegrendszerben (neuromodulátor szerepe van), a gasztrointesztinális traktus neuroendokrin sejtjeiben, gyulladásos sejtekben egyaránt. Az ízületekben az aktivált szinoviális sejtek és az immunsejtek szintén szekretálnak szomatosztatint. Korábbi tanulmányokban, állatkísérletes modellben, különböző fájdalom kórképekben kimutatták fájdalom-, szisztémás gyulladás-csökkentő és antinociceptív hatását egyaránt. Az 5 féle szomatosztatin receptor (sst₁₋₅) számos lehetőséget rejt a szomatosztatin hatása tekintetében. A fájdalomcsillapító és gyulladás-

csökkentő hatás az sst₁ és sst₄ receptorokhoz köthető. A stabil szelektív sst₄ agonisták új terápiás lehetőséget nyújthatnak a gyulladáscsökkentésben és a fájdalomcsillapításban.

Az idegrendszer - az endokrin- és immun-rendszerrel együttesen - sokrétű fiziológiai és patofiziológiai folyamat irányításában játszik központi szerepet. Neuro-immun, neuro-endokrin kapcsolatok és szabályozások kulcsszerepet játszanak a homeosztázis fenntartásban, a gyulladásos, nociceptív és a sebgyógyulás folyamataiban. A neuropeptidok a periférián elhelyezkedő szenzoros idegvégződésekből szabadulnak fel különböző stimulusok hatására (pl. szöveti sérülésekből eredő gyulladásos és gyulladás ellenes, valamint nociceptív és antinociceptív hatásokra). A perifériás eredetű kapszaicin szenzitív szenzoros neuronok stimulációja proinflammatorikus neuropeptid mediátorok felszabadulásához vezet. Az így kialakult lokális, efferens válaszreakciót neurogén gyulladásnak hívjuk, mely substance-P (SP), neurokinin A (NKA) és CGRP molekulák által szabályozott folyamatok eredménye. A tüdőszövet és az ízületek különösen nagyszámban innerváltak nociceptív mielinhüvely nélküli C rostokkal és vékony A-delta rostokkal. A pro-inflammatorikus mediátorokon kívül, szomatosztatin is felszabadul ugyanazon érző-idegvégződések vezikulumaiból (a neuro-endokrin, gyulladásos és immunsejtekből) számos egyéb mediátor hatására. A perifériás érzőidegrendszerben a SOM megtalálható a szenzoros és szimpatikus érzőidegekben, gátlólag hat a gyulladásos folyamatokra és azok neuronjaira. A SOM egyrészt az érző-idegvégződések prejunkcionális receptorain hat, melyekből pro-inflammatorikus neuropeptidok szabadulnak fel (szenzoros efferens funkció), másrészt posztjunkcionálisan gátló hatást is kifejt. Az így kialakult hatás csökkenti a vazodilatációt, valamint elősegíti az immunsejtek és gyulladásos sejtek funkcióját. Bizonyított, hogy a SOM a szisztémás keringésen keresztül a szervezet távolabbi pontjain is kifejti hatását: anti-inflammatorikus és anti-nociceptív folyamatokat regulál. A SOM plazma szint emelkedése elmaradt reziniferatoxin (RTX) előkezelés hatására a kapszaicin érzékeny szenzoros rostok kiirtását követően. Exogén szomatosztatin alkalmazása jelentős plazma fehérje extravázáció csökkenést eredményezett patkány modellben, csökkentette a szepszis súlyosságát, javította a túlélést. Laparaszko-posz kolecisztektómia és köldöksérv műtétek során mérsékelt, de szignifikáns SOM plazmaszint emelkedést tapasztaltak korábbi vizsgálatokban. Mivel az emberi ízületek és a tüdő is gazdagon tartalmaz peptiderg nociceptív rostokat, ezért megvizsgáltuk, hogy különböző ortopédiai (totális csípő protézis, unikondiláris és totális térd protézis), valamint mellkasi műtétek (torakotómia: TX és video asszisztált torakoszkópia: VATS)

hogyan befolyásolják a humán plazma SOM szintjének változását a beavatkozás ideje alatt. Mivel a SOM protektív szerepére már korábbról léteznek irodalmi ismeretek, ezért vizsgálatainkat kiterjesztettük szeptikus betegekre is. Továbbá állatkísérletes gyulladásos/szeptikus modellben vizsgáltuk a SOM plazma és szöveti szintjének változását, protektív szerepét, valamint a túlélésre irányuló kihatását.

2. Vizsgálataink célkitűzései

1. A szomatosztatin plazma-koncentráció vizsgálata fájdalommal és gyulladással járó klinikai állapotokban: műtéti beavatkozások (térd és csípő ízületi, valamint mellkasi műtétek) során és intenzív osztályon kezelt, szeptikus betegek eseteiben.
2. Intenzív osztályon kezelt betegek szeptikus állapotának nyomonkövetése, a szomatosztatin plazma-koncentrációk napi szinten történő ismételt mérése a szisztémás gyulladásos, szeptikus állapot során. Ezzel párhuzamosan a gyulladáskeltő citokinek, adhéziós molekulák plazma szint változásainak vizsgálata (CRP, PCT, IL-6, IL-8, sCD40, MCP-1, tPA, sVCAM-1, sP-szelektin) a szeptikus állapot igazolására.
3. A szomatosztatin által közvetített ellenregulációs mechanizmust kívántuk bizonyítani. A humán vizsgálati eredményeink kórélettani hátterének alaposabb vizsgálatára és értékelésére (a klinikai eredményeinkből kiindulva) szisztémás gyulladásos reakció patkánymodelljében (coecal ligation and puncture: CLP) vizsgáltuk:
 - a szomatosztatin felszabadulását, eredetét
 - funkcionális jelentőségét, túlélésre kifejtett hatását

3. Módszerek és eredmények

3.1. Klinikai vizsgálatok

3.1.1. Anyag és módszerek

Vizsgálatainkba összesen 48 (műtött: 37, szeptikus: 11, átlag életkor: 62.75 év, ffi: 20, nő: 28), valamint 20 egészséges önkéntest (átlag életkor: 46.4 év, ffi: 8, nő: 12) vontunk be, 4 héten keresztül. Elektív műtött: 37 (átlag életkor: 59.9 év), szeptikus: 11 beteg (átlag életkor: 65.6 év). (1. táblázat)

Összes betegszám (n)	Műtét típusa	Részletes betegszám (n)
Műtött: 37	TX:	11
	VATS:	6
	Totális csípő:	10
	Totális térd:	5
	Unikondiláris térd:	5
Szeptikus: 11		
Egészséges önkéntes: 20		

1. táblázat: A vizsgálatba bevont betegek számszerű megoszlása (n= 48+20)

A mintavételezési időszakban 11 beteg (ffi: 6, nő: 5) torakotómiát (TX), 6 beteg (ffi: 4, nő: 2) videó asszisztált torakoszkópiát (VATS), 10 beteg (ffi: 4, nő: 6) totális csípőprotézist, 5 beteg (ffi: 0, nő: 5) totális térdprotézist, további 5 beteg (ffi: 1, nő: 4) unikondiláris térd protézist követően került be a vizsgálatba. A szeptikus csoportban 11 fő (ffi: 5, nő: 6), intenzív osztályon kezelt szeptikus beteget vizsgáltunk, a *Surviving Sepsis Campaign (SSC): „International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2008”* kritériumai és javaslatai alapján. A szeptikus kategóriába történő beválasztási feltételek megfeleltek az American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine konszenzus konferencia alapján elfogadott elveknek. Húsz egészséges önkéntes vérmintáját használtuk kontrollként 12 órás éhezési periódust követően.

3.1.1.1. Szeptikus betegekben mért paraméterek

A kapott eredményeink alapján alaposabb vizsgálatokat végeztünk az intenzív osztályon fekvő és kezelt szeptikus betegek eseteiben (2. táblázat), egyéb szeptikus paraméterekre vonatkozólag is. A mintavétel és feldolgozás a későbbiekben ismertetett módszerrel történt. A mérési eredmények alátámasztották a szeptikus állapot nemcsak klinikai, de biokémiai tényét is.

Szeptikus állapot, MOF	Betegszám (n)
Gyomor / vékonybél perforáció, hashártya gyulladás	2
Hasnyálmirigy gyulladás	3
Varratelégtelenség (Gastrektómia, Dixon műtétet követően)	3
Tüdőgyulladás	3

2. táblázat: A szeptikus állapot eredete, oka az intenzív osztályos felvétel során (n=11)

A szomatosztatin plazma szintjének meghatározásával párhuzamosan elvégeztük a: CRP, PCT, IL-6 és IL-8 méréseket is. a szeptikus állapot laboratóriumi körülményeinek nyomonkövetése céljából, továbbá a szepszis kórélettani folyamataiban szintén szerepet játszó és meghatározó egyéb molekulák (CD40, tPA, MCP-1, P-szelektin és VCAM-1) vizsgálatát is elvégeztük. A szepszis progressziójának következményeként kialakult többszervi elégtelenség (MOF) egyik komponense a légzési elégtelenség, mely a szepszis okozta tüdőkárosodás (ALI/ARDS) következménye. A folyamat nyomon követésére és súlyosságának megítélésére a Horowitz score-t (kvóciens) használtuk.

3.1.1.2. Alkalmazott gyógyszerek

Minden beteg inj. midazolam (0.07 mg/kg, i.m.) és inj. atropin (0.01 mg/kg, i.m.) premedikációban részesült. A narkózis indukció inj. propofol (1%, 1.5-2.5 mg/kg, i.v.) és inj. fentanyl (1.5 µg/kg, i.v.) alkalmazásával történt. A betegeket intubáltunk és lélegeztettünk a műtét ideje alatt. Izomrelaxáció céljából inj. atracurium (0.5 mg/kg, i.v.) adásában részesültek, továbbá 10 mg/20 perc fenntartó dózisban i.v.-an a teljes relaxáció és az ideális műtéti feltételek biztosítása érdekében. Oxigén és nitrogénoxidul 1:2, valamint sevoflurane (1.6 – 2 % v/v) alkalmazására került sor a narkózis fenntartása során. Fájdalomcsillapítás céljából inj. morphin (1%, 1-2 mg, i.v.) adását alkalmaztuk a protézis és VATS műtéti beavatkozások, EDA-t (Bupivacaine 0.25%, 20 ml + Fentanyl 200 µg + NaCl 0.9%, 28 ml, 0-10 ml/óra) a torakotómiák eseteiben. Az altatás végén a reziduális izomrelaxáció hatását inj. neostigmin (2.5 mg, i.v.) és inj. atropin (0.5 mg i.v.) adásával antagonizáltuk. A szeptikus betegek többsége intubálva és

lélegeztetve volt, propofol (1%, i.v.) és morfin (1%, i.v., 1-4 ml/óra) injekciókat adtunk szedáció céljából. Valamennyi beteget a *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* „*International Guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2008*”. ajánlásai szerint kezeltünk.

3.1.1.3. Vérvétel és a szomatosztatin-szerű immunreaktivitás meghatározása

A torakotómiák esetében 3 alkalommal, 10 ml vért vettünk: műtét előtt, a bőr incízió pillanatában és a bőr zárását követően. A protézis műtétek esetében egy negyedik mintavétel is történt, az ízületi felszínek képzését követően. Szeptikus betegek esetében az osztályra felvételkor és minden reggel 8.00 órakor, négy egymást követő napon. A gasztro-intesztinális SOM-felszabadulás kivédése céljából valamennyi beteget éheztetettük, a szeptikus betegek kizárólag csak parenterális táplálásban részesültek. A 10 ml vérminta levétele EDTA-t és 200 µL aprotinint (peptidáz inhibitor) tartalmazott „Vacutainer” csőbe valósult meg, majd rögtön jégre került. Ezzel a SOM enzimátikus lebontását akadályoztuk meg. A centrifugálás 5 percig: 1000/perc, majd 10 percig: 4000/perc fordulaton történt. A plazmát -20 °C fokos fagyaszttottuk a RIA feldolgozás idejéig, melyet a PTE/ÁOK/Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetben, laboratóriumi körülmények között dolgoztunk fel. A mérés szenzitivitása 0.2 fmol/ml, inter-assay koefficiens 9.2%, az intra-assay variáció 6.2%. „C terminális” szomatosztatin 14-et alkalmaztunk a bemérés során, mely mind a 14 és 28 aminosav tartalmú szomatosztatin mérésére egyaránt alkalmas. A peptid extrakció alkohol hozzáadásával történt. Precipitáció és centrifugálás (2000 /perc, 10 percig, 4 °C) után a szárítást folyékony nitrogén alatt végeztük (-70 °C) és a minta újbóli feloldásra került a RIA mérés előtt. Az extrakció során a peptid visszanyerési aránya 79.8 % volt. A CRP, PCT (CRPL3 kitt, részecske erősített immunturbidimetria módszer, COBAS C702 gépen és elektrokemilumineszcenciás immunoassay módszer, COBAS E411 gépen, ROCHE Magyarország Kft., Budapest, Magyarország), és egyéb markerek mérésére („FlowCytomix Multiplex, Human Cardiovascular 7plex, BMS711FF” kitt, Bender MedSystems, Bécs, Ausztria) a PTE/ÁOK Központi Klinikai Intézet laboratóriumában, és az Immunológiai és Biotechnológiai Intézetben került sor.

3.1.1.4. Statisztikai analízis

Az eredmények átlag ± átlag standard hibája (SEM) formájában kerültek feltüntetésre. Az adatokat egészséges önkéntesek mintájával hasonlítottuk össze egyutas ANOVA és Dunnett,

illetve Bonferroni féle poszt teszt használatával. A szignifikancia szintet $p < 0.05$ értékben állapítottuk meg.

3.2 Állatkísérletes vizsgálatok szisztémás gyulladásos reakció patkánymodellben

3.2.1. Anyag és módszerek

3.2.1.1. Reziniferatoxin (RTX)

A reziniferatoxin ($C_{37}H_{40}O_9$) egy természetes kapszaicin analóg. Nagy dózisú kapszaicinnal, vagy RTX-szel történő előkezelés hatására az érző-idegvégződések a kémiai ingerekkel szemben érzéketlenné válnak, de a fizikai ingerekre továbbra is jól reagálnak az így kiváltott szenzoros neuron-blokkolás (deszenzibilizáció) a peptiderg érző-idegvégződés tartós funkcióvesztéséhez vezet. A szomatosztatin eredetének vizsgálata céljából az állatok egyik csoportja s.c. RTX előkezelésben részesült.

3.2.1.2. „Coecal ligation és puncture” (CLP) állat kísérletes módszer

A CLP modellben Wistar típusú patkányokat alkalmaztunk (átlag súly: 280 ± 11.2 g, átlag életkor: 9 ± 0.9 hét, hím + nőstény). Az állatokat uretán narkózisban altattuk (1200 mg/kg, i.m.), 10 patkányt alkalmaztunk csoportonként, összesen 3 csoportban (minden csoportban álműtött). A hipoxia és az ezzel járó következmények elkerülése céljából valamennyi állaton tracheosztomiát végeztünk. A hipotermia megelőzése végett mindvégig azonos $37^\circ C$ testhőmérsékletet biztosítottunk.

- | | | |
|----|--------------------------------------|------------------|
| 1. | Előkezeletlen csoport | (intakt csoport) |
| 2. | Reziniferatoxinnal előkezelt csoport | (RTX csoport) |
| 3. | Cikló-szomatosztatin csoport | (C-SOM csoport) |

A szomatosztatin eredetének vizsgálata céljából az állatok 2. csoportja s.c. RTX előkezelésben részesült ($30, 70, 100$ μ g/kg/nap) 2 héttel a műtét előtt 3 egymást követő napon keresztül (a napi dózist 2 részre osztva, felét délelőtt, felét délután). Az állatok 3. csoportjában cikló-szomatosztatint (C-SOM, nem-szelektív sst receptor antagonist) injektáltunk óránként 20 μ g/kg dózisban i.p.-n adva mind az 5 féle szomatosztatin receptor blokkolása céljából. A kísérletet 6 órán keresztül végeztük. Megmértük a plazma és a tüdőszövet szomatosztatin

koncentrációt, a tüdőben a gyulladásos sejt aktivitást jelző mieloperoxidázt, vizsgáltuk a mortalitási/túlélési mutatókat.

3.2.1.3. Vérvétel és mintafeldolgozás

A műtéteket követően 6 órával a szívből vért vettünk és lecentrifugáltuk, a kimetszett tüdőt folyékony nitrogénben azonnal lefagyasztottuk és feldolgozásig -70°C -on tároltuk. A plazma és a tüdő SOM-LI-t RIA-val az emberi plazmák esetében leírt módszerrel mértük, a tüdő-homogenizátum mieloperoxidáz (MPO) aktivitását spektrofotometriás módszerrel határoztuk meg. A szövetmintákat tömegmérést követően homogenizáltuk 4 ml 20 mM kálium-foszfát pufferben (pH:7.4). A homogenizátum centrifugálását követően (4°C , 10000g/10 perc) a felülúszót a RIA mérésekhez eltávolítottuk. A pellet-et 4 ml 0.5% hexadecyl-trimethyl-ammonium-bromidot tartalmazó 50 mM kálium-foszfát pufferben (pH:6.0) reszuszpendáltuk, majd újból lecentrifugáltuk. A spektrofotometriás mérést a szupernatánsból végeztük H_2O_2 -3,3',5,5'-tetramethyl-benzidin (TMB/ H_2O_2) szubsztrát alkalmazásával. A reakciót 96-lyukú lemezzel végeztük szobahőmérsékleten. Az optikai denzitást (OD) 620 nm-en, 0 és 5 perc időintervallumokban spektrofotometriásan mértük. A reakció sebességet $\Delta\text{OD}/\text{perc}$ segítségével határoztuk meg a görbe meredeksége alapján, majd humán standard MPO preparátumból készült kalibrációs görbe alkalmazásával értékeltük.

3.2.1.4. Statisztikai analízis

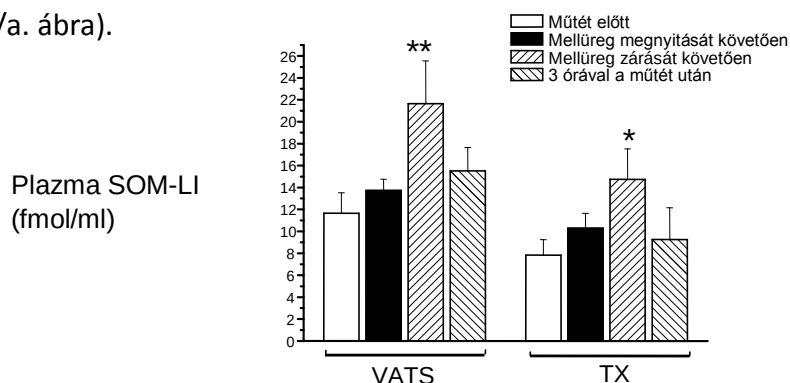
Az előzőekhez hasonlóan végeztük, a statisztikai elemzésre egyutas ANOVA-t követően Bonferroni féle poszt tesztet használtunk. A mortalitást Gehan-Breslow-Willcoxon féle túlélési görbék segítségével értékeltük. A szignifikancia szintet $p<0.05$ értékben állapítottuk meg.

3.3. Eredmények

3.3.1. Eredmények humán mintákban

3.3.1.1. A plazma SOM-LI változása torakális műtétek során

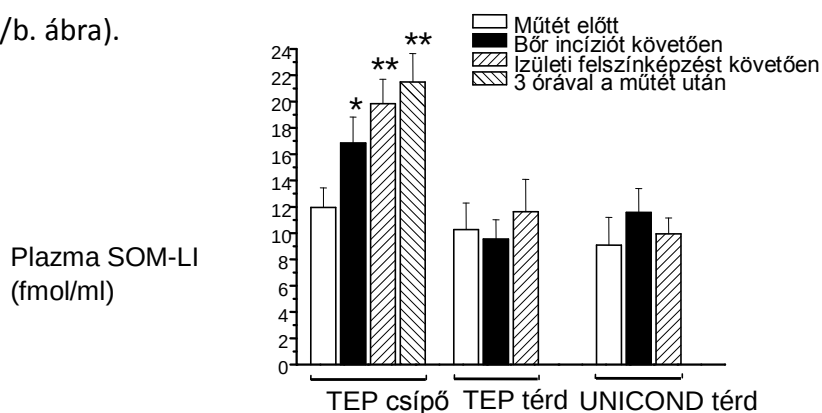
A preoperatív SOM szint 12 óra éhezést követően ($7.83 \pm 1.41 - 11.95 \pm 1.49$ fmol/ml), nem mutatott szignifikáns különbséget a különböző csoportok között. A VATS és torakotómia (TX) csoportokban a SOM szignifikánsan emelkedett volt (85-88%-al) a mellkas zárásakor a műtét végén (1/a. ábra).



1/a. ábra: A plazma SOM-szerű immunreaktivitásának (SOM-LI) változása a mellkasi műtétek során. VATS ($n=6$) és TX ($n=11$). Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ összehasonlítva a preoperatív adatokkal (ANOVA és Dunnett féle poszt teszt).

3.3.1.2. A plazma SOM-LI változása ortopédiai műtétek során

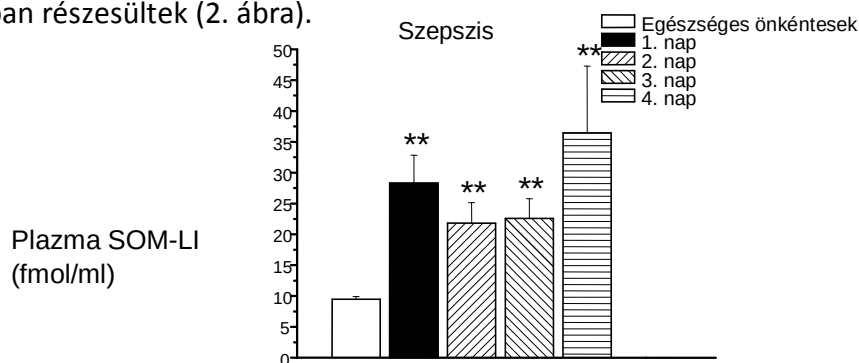
Az ortopédiai csípő műtétek esetében a plazma SOM szint változások 40%, 66% és 80% emelkedést mutattak a bőrmetszést, az ízületi felszín formációt és a műtét befejezését követően. Ezzel ellentétben a totális és unikondiláris térd műtétek eseteiben a plazma SOM szint nem változott, mivel mindkét műtéti esetben a beavatkozás vértelenség alkalmazása alatt történt (1/b. ábra).



1/b. ábra: A plazma SOM-LI szint változása ortopédiai műtétek során. Totális csípő ($n=10$) és térd ($n=5$), valamint unikondiláris ($n=5$) térdműtétek eseteiben. Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, ** $p<0.01$ összehasonlítva a preoperatív adatokkal (ANOVA és Dunnett féle poszt teszt).

3.3.1.3. A plazma SOM-LI változása szeptikus betegekben

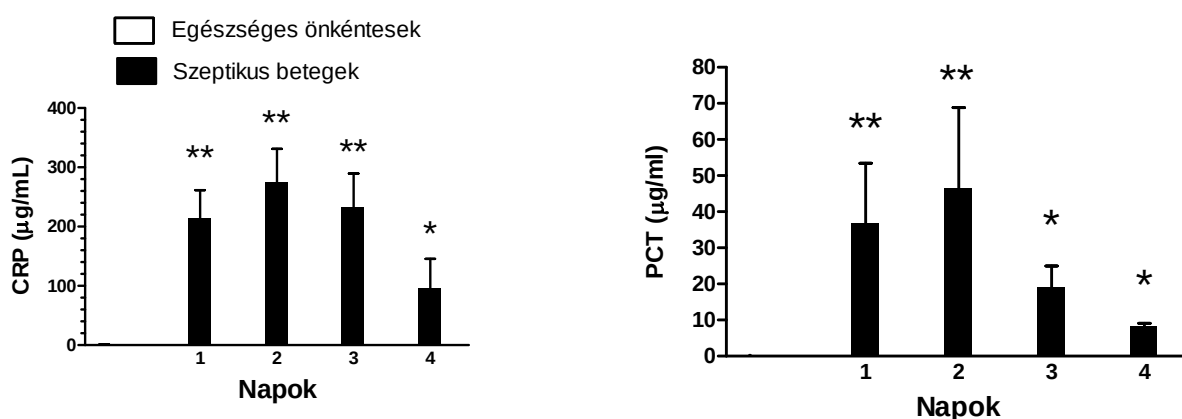
A plazma SOM szint egészséges önkéntesekben 9.49 ± 0.42 fmol/ml volt, hasonlóan a preoperatív értékekhez. Az intenzív osztályra felvételre került szeptikus betegek plazma SOM koncentrációi háromszoros emelkedést mutattak. Ez a tendencia mindvégig stabilan megmaradt a 4 napos utánkövetés ideje alatt is, a betegek kizárólag csak parenterális táplálásban részesültek (2. ábra).



2. ábra: A plazma SOM-LI szint változása szeptikus betegekben ($n=11$) és egészségesekben ($n=20$). Az oszlopok: átlag+SEM, ** $p<0.01$ összehasonlítva az egészséges betegek eredményeivel. (ANOVA és Dunnett féle poszt teszt).

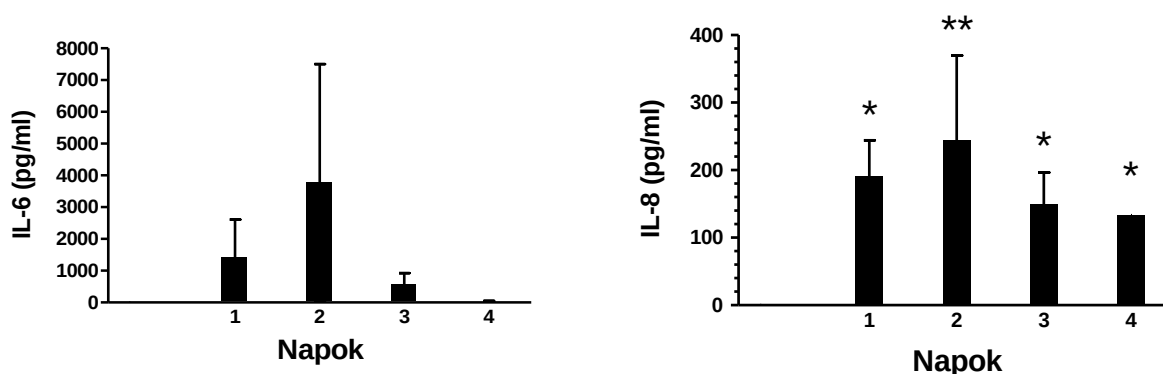
3.3.1.4. Szepszis markerek változása

Mind a CRP és mind a PCT kiemelkedően magas plazma értékeket mutatott a felvétel pillanatában és mindvégig a vizsgálat további 3 napja alatt. Plazma szintjeik magasabbak, mint egészségesekben, azonban csökkenő tendenciát követnek a kezelés megkezdése és hatékonysága függvényében a vizsgált időszakban (3. ábra).



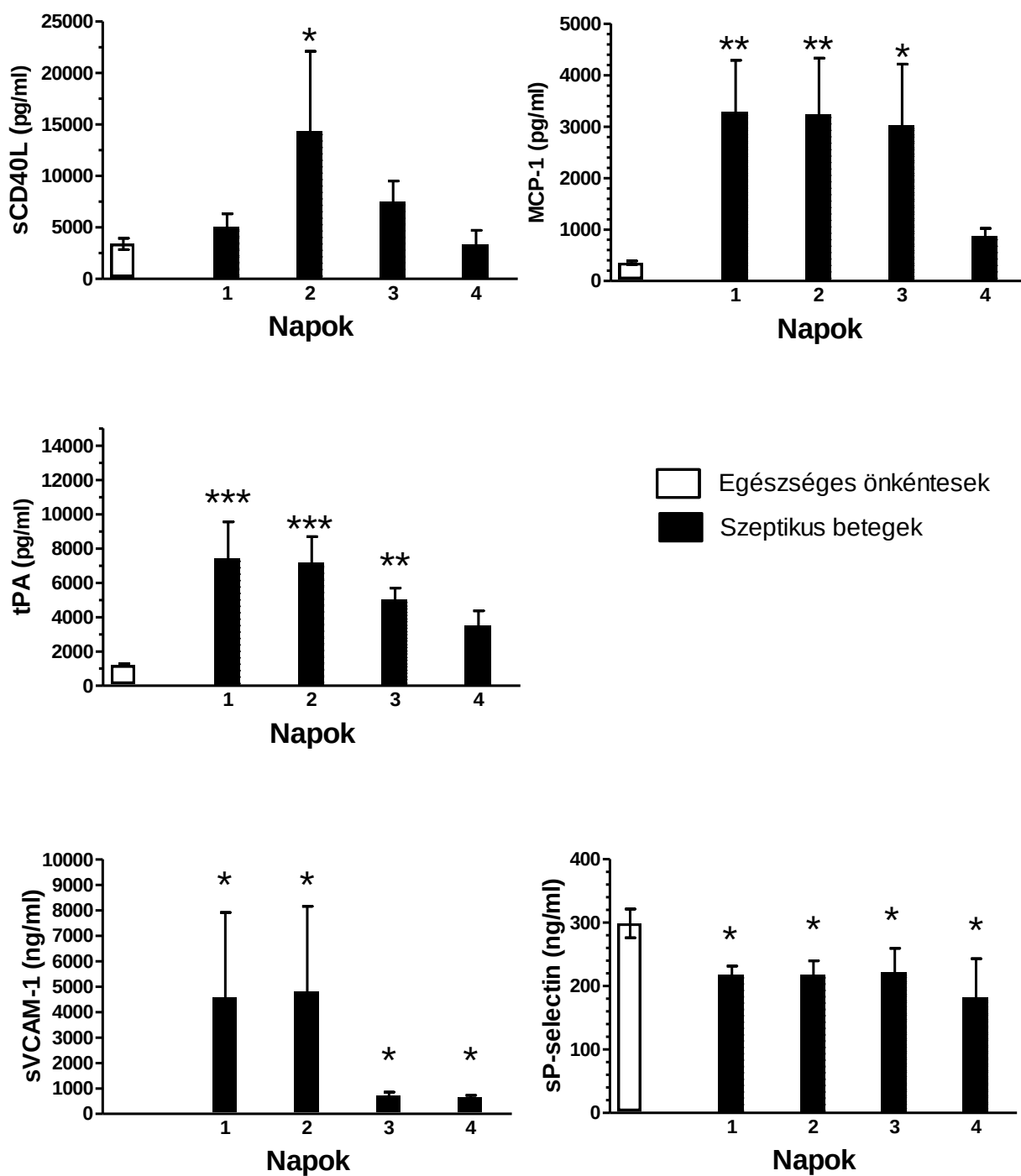
3. ábra: A plazma CRP és PCT szint változása egészségesekben ($n=16$) és szeptikus betegekben ($n=11$). Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, ** $p<0.001$ összehasonlítva az egészséges betegek eredményeivel (ANOVA és Bonferroni féle poszt teszt). (Az egészséges önkéntesekben mért értékek alacsony volta miatt nem láthatóak.)

Az elvégzett IL-6 és IL-8 mérések esetén a paraméterek plazma szintje kezdetben hasonlóan emelkedett volt (1. és 2. nap). Méréseink a további eredmények tekintetében azonban csökkenő értékeket mutatnak a 3. naptól követően. Szignifikáns különbséget az adatok nagy szórása miatt csak az IL-8 esetében tapasztaltunk. Az egészséges önkéntesek plazmájában az IL-6 és IL-8 koncentrációk a kimutathatósági határérték alatt voltak (4. ábra).



4. ábra: A plazma IL-6 és IL-8 szint változása septicus betegekben (n=11). Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, ** $p<0.001$ (ANOVA és Bonferroni féle poszt teszt). (Az egészséges önkéntesekben mért értékek alacsony voltak miatt nem láthatóak.)

A CD40 ligand plazma szintje 2. napon szignifikáns emelkedést mutat, de nagy interindividuális változást követ. A tPA plazma szintje az egyéb más gyulladásos citokinekhez hasonlóan (IL-8, MCP-1) megemelkedik septicus betegekben a felvétel 1. napján, majd csökkenő tendenciát követ a későbbiekben. Az MCP-1 plazma szintje kiugróan magas a felvétel kezdetétől, majd a 4. napra lecsökken, feltételezhetően a hatékony terápia eredményeként (a tPA plazmaszint alakulásához hasonlóan). Az sP-szelektin plazma szintje az 1. naptól szignifikáns csökkenést mutat az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva és relatíve stabil maradt azt követően. Az sVCAM-1 plazma szintje kezdetben szignifikánsan megemelkedik az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva - sP-szelektin molekulával ellentétben -, majd plazma szintje csökkenést követ a 3. naptól. Az sVCAM-1 egészséges önkéntesekben a detektálási határ alatt volt (5. ábra).



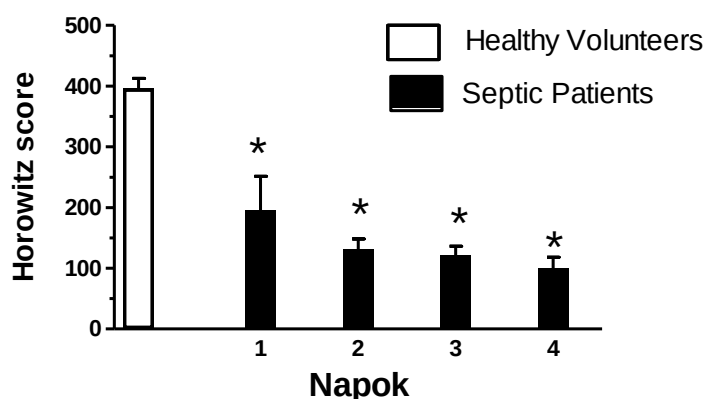
5. ábra: A plazma sCD40L, tPA, MCP-1, sVCAM-1, sP-selectin szint változása egészségesekben ($n=16$) és szeptikus betegekben ($n=11$). Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ vs. egészséges önkéntes. (ANOVA és Bonferroni féle poszt teszt). (Az sVCAM-1 egészséges önkéntesekben a detektálási határ alatt volt.)

3.3.1.5. Horowitz score változása szeptikus állapotokban

A tüdőkárosodás tekintetében valamennyi betegnél a vizsgálat 1-4. napja alatt a légzési elégtelenség fokozódott. A Horowitz score csökkenése az ábrán jól látható, mely a MOF progressziójának a jele. (6. ábra).

Horowitz score: p_aO_2 / FiO_2

- egészséges tüdőben (életkor függvényében): 350 – 450
- acute lung injury (ALI): 200 – 300
- acute respiratory distress syndrome (ARDS): < 200



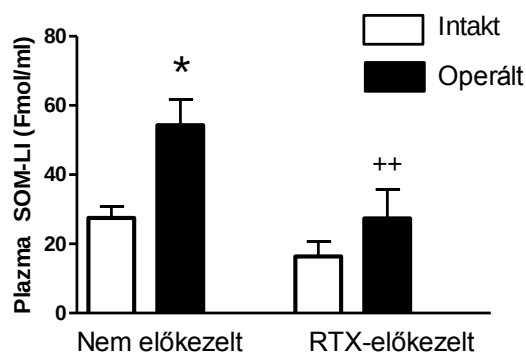
6. ábra: A Horowitz score változása szeptikus betegekben ($n=11$). Az oszlopok: átlag+SEM, $*p<0.05$ vs. egészséges önkéntes (ANOVA és Dunnett féle poszt teszt).

Az állapotjavulást követően, az elbocsájtás napján a betegek klinikai állapota kissé megemelkedett szívfrekvenciában, légzésszámban, általános gyengeségben (izomszövet veszteség miatt) depresszióban és letargiában nyilvánult meg. Vazopresszor, inotróp igényük nem volt. A vesefunkciós értékek javultak, minimális azotémia volt megfigyelhető, kielégítő óradiurézis fenntartása mellett. Spontán légzés mellett $SatO_2$ meghaladta a 90% értéket (FiO_2 : 21%). A klinikai tünetek és mért paraméterek plazmaszintjei közötti korrelációt (tekintettel az alacsony betegszámra) nem végeztük el, ennek érdekében a későbbiekben a betegszám növelésére van szükség.

3.3.2. Eredmények állatkísérletes mintákban

3.3.2.1. A plazma SOM-LI változása patkány CLP modellben

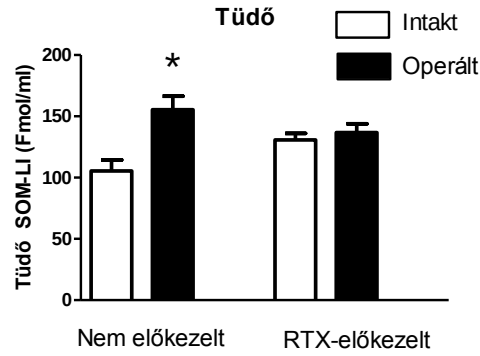
Az előkezeletlen csoportban, a SIRS reakció (6 órával a CLP műtétet követően) a szomatosztatin plazma-szintjének szignifikáns - kb. kétszeres - emelkedését eredményezte az operáltakban az intakt csoportokhoz viszonyítva. Az RTX-előkezelet, deszenzibilizált patkányok csoportjában az operáltakban kisebb SOM-LI szint emelkedést tapasztaltunk, mint a nem-előkezelet csoportban. Az előkezeletlen CLP csoporttal összehasonlítva az emelkedés szignifikánsan kisebb mértékű volt az intakthoz képest. Bár az intakt csoportokban is alacsonyabb volt a plazma SOM-LI RTX-deszenzitizáció után, ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (7. ábra).



7. ábra: A plazma szomatosztatin szint (SOM) változása nem előkezelt és RTX előkezelt patkányokban ($n=10$ /csoport) CLP szeptikus állatmodell alkalmazása során (intakt és operáltak/csoport). Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, vs. adott csoportbeli intakt kontroll, ** $p<0.01$, vs. nem előkezelt operált (ANOVA és Bonferroni féle poszt teszt).

3.3.2.2. A tüdőszövet SOM-LI változása patkány CLP modellben

A SOM-LI a tüdő-homogenizátumokban a plazmákhoz hasonlóan 6 órával a CLP műtétet követően szignifikáns emelkedést mutatott az intakt, nem operált patkányok tüdőmintáihoz viszonyítva a nem-előkezelet csoportban. Az RTX előkezelés után, a SIRS hatására SOM-LI emelkedés egyáltalán nem jött létre, a műtét után a tüdő szomatosztatin-koncentrációja az intakt állatokéhoz hasonló értéket mutatott (8. ábra).

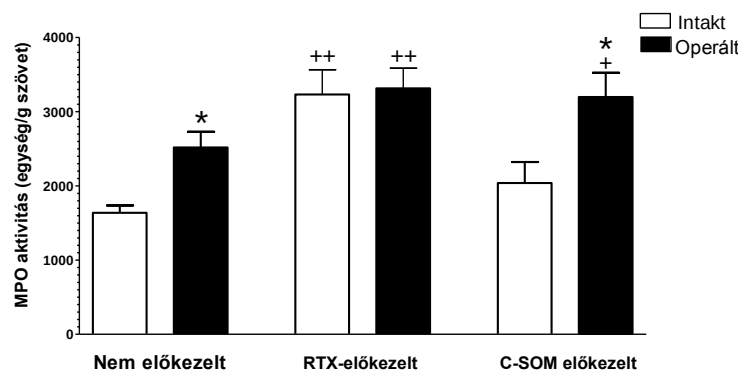


8. ábra: A tüdőszövet szomatosztatin (SOM) szint változása nem előkezelt és RTX előkezelt patkányokban ($n=10$ /csoport) CLP modell alkalmazása során (intakt és operáltak/csoport). Oszlopok átlag+SEM, * $p<0.05$ (ANOVA és Bonferroni féle poszt teszt).

3.3.2.3. A tüdőszövet MPO aktivitás-változása patkány CLP modellben

A neutrofil granulociták és makrofágok aktivitására utaló MPO aktivitás (SIRS során) szignifikánsan, kb. 40%-kal megemelkedett - az operációt követően 6 órával - az előkezeletlen csoport tüdő-homogenizátumaiban az ép szövetekben mért értékekhez képest.

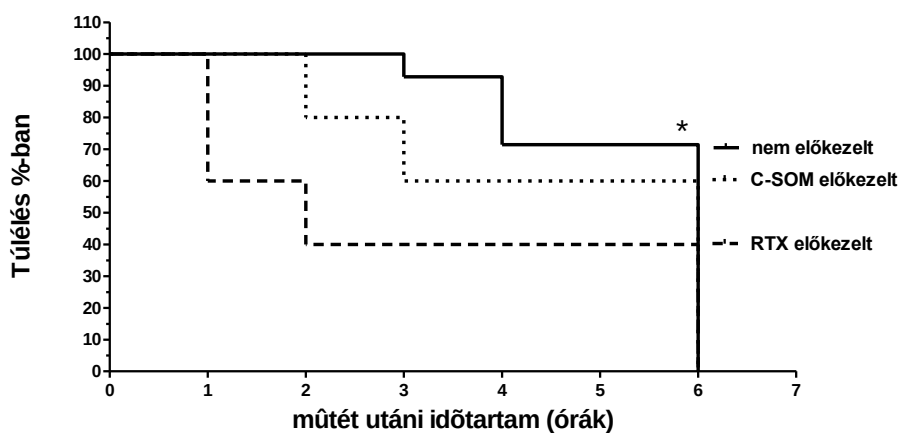
Érdekes, hogy RTX előkezelést követően mind az áloperált intakt, mind a SIRS csoportokban a tüdő MPO mennyisége szignifikánsan magasabb, csaknem kétszerese volt az ép, nem gyulladt előkezeletlen patkányok szövetmintáihoz viszonyítva. A deszenzibilizált csoportban a CLP az alapból magasabb MPO aktivitást már nem emelte tovább. A C-SOM csoportban mért intakt tüdő MPO értékek hasonlóak voltak, mint a nem előkezelt csoportban, 6 órával a CLP-t követően azonban szignifikánsan nagyobb mértékben megemelkedett (9. ábra).



9. ábra: A tüdő mieloperoxidáz (MPO) aktivitása nem előkezelt, RTX előkezelt és C-SOM előkezelt patkányokban ($n=10$ /csoport) CLP modell alkalmazása során (intakt és operáltak/csoport). Az oszlopok: átlag+SEM, * $p<0.05$, vs. azonos csoportbeli intakt, + $p<0.05$, ** $p<0.01$, vs. nem előkezelt megfelelő csoport (ANOVA és Bonferroni féle poszt teszt).

3.3.2.4. A mortalitás alakulása kezeletlen, RTX-előkezelt és C-SOM kezelt csoportokban

Az állatok többsége a nem előkezelt csoportban túlélte a CLP utáni 6 órás periódust. Az RTX csoportban (a kapszaicin érzékeny receptorok deszenzibilizálását követően) az állatok 40%-a elpusztult az 1. órában és további 20%-a a 2. órában, mely szignifikánsan nagyobb mortalitást mutat a nem előkezelt csoporthoz képest. A C-SOM csoportban (a kísérlet 6 órája alatt óránként, i.p.-an adott cikló-szomatosztatin) a túlélés tekintetében csökkentő tendencia mutatkozott a nem előkezelt csoporthoz viszonyítva, de ez nem volt szignifikáns (10. ábra).



10. ábra: A mortalitás (túlélés) alakulása nem előkezelt, RTX előkezelt és cikló-szomatosztatin (C-SOM) kezelt patkányokban / 6 óra, (n=10/csoport), CLP modell alkalmazása során. * $p < 0.05$ (Gehan-Breslow-Wilcoxon teszt).

4. Megbeszélés és következtetések

4.1. A szomatosztatin plazma-koncentráció változása műtéti beavatkozások során

A mellkasi műtétek során kimutattuk a plazma SOM szint emelkedését. Mindkét típusú műtéti beavatkozás során szignifikáns, kb. 85-88%-os plazma koncentráció emelkedés volt megfigyelhető. A megemelkedett plazma SOM szint feltehetőleg az anti-inflammatórikus és fájdalomcsillapító szisztémás ellen-reguláló reakció része lehet. A kisebb szöveti roncsolással és fájdalommal járó VATS műtétek eseteiben a plazma SOM emelkedés bár magasabb, de nem szignifikáns változást mutat, mint a torakotómiával műtött csoportban. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a két csoportban más fájdalomcsillapítási módszert alkalmaztunk. A TX csoportban preemptív: epidurális analgéziát, míg a VATS csoportban inj. Morphin 1% i.v.

adagolása történt. Az opioidokról ismert, hogy csökkentik a szenzoros neuropeptidok felszabadulását az érzőideg-végződésekből, mely valószínűleg befolyásolhatta a mérési eredményeinket.

Az ortopédiai csípőműtėti beavatkozások során (totális csípő) a plazma SOM a torakotómiás műtétekben tapasztaltakhoz hasonló mértékben (80%) emelkedett, azonban már a bőrmetszést követően szignifikánsan megemelkedett és az is maradt mindvégig a műtét ideje alatt. A csípőprotézis operáció a legerősebb fájdalommal járó beavatkozások közé tartozik és az ízületben a szomatosztatint tartalmazó nociceptív C és A-delta rostok aktivációja a műtét idején folyamatosan fennmaradhatott. Ezzel ellentétben a térdműtétek eseteiben (totál és unikondiláris protézis) a periférián vett vérben a plazma SOM koncentráció nem változott. Ezek a műtétek minden alkalommal vértelenségben zajlottak és így a lokálisan felszabaduló szomatosztatin nem kerülhetett be a szisztémás keringésbe a vértelenség miatt a műtét ideje alatt. A szöveti sérülések és roncsolás (mind a TX / VATS és ízületi műtétek eseteiben is) aktiválják a peptiderg szenzoros idegvégződéseket. A nagyobb mértékű plazma SOM emelkedés okaként a nagyobb szöveti roncsolással és fájdalommal járó műtėti trauma lehet felelős.

4.2. A szomatosztatin és egyéb markerek plazma-koncentráció változása szepszisben, valamint állatkísérletes CLP modellben

A szeptikus humán minták eseteiben, közvetlen a felvételtől és az azt követő napokban a plazma SOM szintje 2-3 szoros emelkedést mutatott, mely a fennálló előrehaladott szisztémás gyulladásos folyamattal, szeptikus állapottal magyarázható. A szenzoros szomatosztatin-közvetített endogén anti-nociceptív és anti-inflammatorikus (fájdalom- és gyulladásgátló) „szenzokrin” rendszer működése és hatása állatkísérletes modellekben bebizonyosodott, ezért feltételezhető, hogy hasonló mechanizmus játszhat szerepet humán patofiziológiai körülmények között is. A szeptikus betegek plazmájából elvégzett gyulladásos markerek és citokin molekulák mérési eredményei –a CRP, PCT és IL-6, IL-8 - alátámasztják a betegek biokémiai tekintetben is fennálló súlyos szisztémás gyulladásos, szeptikus állapotát. A kialakult légzési elégtelenség mutatója a Horowitz score a vizsgált időszak alatt mindvégig igazolta a tüdőkárosodást. A gyulladásos állapot miatti endotheliális diszfunkció, az intravaszkuláris koaguláció zavara szintén meghatározó faktorok a progresszió tekintetében. A proinflammatorikus citokinek, valamint a gyulladásos folyamatban résztvevő egyéb molekulák

aktiválják a koagulációs rendszert. A szöveti faktorok - az IL-6 expresszióját követően - a mononukleáris és endothel sejtekből felszabadulva eltolják a fiziológiás egyensúlyt. A VCAM-1 szintje kezdettől emelkedett, plazma szintje a szeptikus folyamat 3. napjára csökkenést mutat, mely az endotheliális diszfunkció mérséklődésére utal. Az sP-szelektin szintje mindvégig szignifikánsan csökkent maradt. A folyamatosan alacsony sP-szelektin plazma szint nem változott a megemelkedett SOM-hez hasonlóan. Szeptikus állapotok tekintetében ez az első olyan adat, mely csökkenő értékeket mutat (a magyarázathoz még további vizsgálatokra van szükség). Az MCP-1 molekulához hasonlóan, a tPA kezdeti megemelkedett szintje csökkenést mutat a vizsgálat 4. napjára, mely arra utal, hogy az alvadási rendszer addigra normalizálódik. IL-6 és IL-8 sejt infiltrációt és akkumulációt serkentő tulajdonságokkal rendelkeznek. Az IL-8 tekintetében alacsonyabb értékeket mértünk, mint az IL-6 esetében, azonban plazma szintje szignifikánsan emelkedettebb a vizsgált időszakban (1.-4 nap), ami hasonló eredményeket mutatott korábban elvégzett vizsgálatok szeptikus eseteivel. Bár az IL-6 plazma szintje emelkedést mutatott, de ez a nagy inter-individuális különbség miatt nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Az sCD40L plazma szintje szignifikánsan emelkedett a 2. napra, amely azt jelzi, hogy a TCT aktiváció nem a legkorábbi változás SIRS-ben, a későbbi csökkenése a megfelelő és sikeres intenzív terápiás hatásnak tudható be. Az MCP-1 molekula esetén hasonlóan a korábbi kutatási eredményekhez, plazma szintje emelkedett volt SIRS és szeptikus esetekben, azonban a 4. napra lecsökkent (nagyon érzékenyen korrelált a klinikai képpel, a betegek állapotának javulásával).

Korábbi humán és állatkísérletes modellekben bebizonyosodott, hogy a SOM anti-inflammatórikus és fájdalomcsillapító hatása az sst₁ és sst₄ receptorokon keresztül, azok aktiválódása révén valósul meg. A COS-7 sejtek által expresszált sst₄ receptorok specifikusan megkötik a SOM-14-et és feltételezhetőleg ez az a komplex, ami specifikus kulcsszerepet játszik, mint endogén anti-inflammatórikus mediátor.

Állatkísérletes adatok alapján feltételezhető, hogy a SOM a szenzoros érző-idegvégződésekből felszabadulva és a szisztémás keringésbe jutva gyulladásgátló és analgetikus hatásokat vált ki. Eredményeink mind a humán vizsgálatok során, mind a patkánymodellben jelentős plazma SOM emelkedést mutattak, mely valószínűleg egy fontos, érzőidegek által közvetített endogén ellenregulációs mechanizmus része. Az állatkísérletes modellben a kapszaicin érző-idegvégzések működésképtelenné tételét (RTX-deszenzibilizáció) követően a plazma SOM-

szint emelkedés nem jött létre. Ezzel párhuzamosan azonban az MPO aktivitás szignifikánsan megemelkedett és a halálozás fokozódott. A C-SOM nem-szelektív SOM receptor antagonistája. Az állatkísérletes modellben C-SOM-t i.p. adagolva szignifikánsan emelte a tüdő MPO koncentrációját. A nem szignifikáns túlélési tendencia a gyenge és nem szelektív sst receptor antagonistája hatásával magyarázható.

Eredményeink alapján megállapítható a szomatosztatin szenzoros érző-idegvégződésekből történő felszabadulása és protektív szerepe a szisztémás gyulladásos folyamatok során. Vizsgálataink szolgáltatják az első humán és állatkísérletes adatokat, melyek bizonyítják, hogy a szomatosztatin a peptiderg érzőideg-végződésből szabadul fel, és a keringésbe bejutva egy endogén protektív mechanizmust indít be, mely a mortalitás csökkenését eredményezi szisztémás gyulladásos, septicus állapotokban.

5. Tézisek

1. A plazma szomatosztatin szintje szignifikánsan megemelkedik mellkasi műtétek (torakotómia/VATS), valamint ortopédiai műtétek (totál csípő- és térdprotézis, unikondiláris térdprotézis) alatt és után egyaránt.
2. A szomatosztatin lokálisan szabadul fel az érző-idegvégzések vezikulumaiból. A felszabadulás helyéről bekerült a szisztémás keringésbe.
3. A mért szomatosztatin-koncentráció változást befolyásolja a beavatkozás jellege, a szöveti roncsolódás foka, valamint az intraoperatív alkalmazott fájdalomcsillapítási módszer típusa.
4. Klinikai és állatkísérletes eredményeink egyértelműen igazolták, hogy szisztémás gyulladásos reakcióban, septicus állapotban a plazma szomatosztatin koncentrációja szignifikánsan megemelkedik.
5. CLP patkánymodellünkben bizonyítottuk, hogy a szisztémás gyulladás során a szomatosztatin az aktivált érző-idegvégzésekéből szabadul fel és onnan jut a keringésbe. A szenzoros eredetű szomatosztatin csökkenti a mortalitást és a gyulladásos reakciót.
6. Eredményeink alapján kijelentjük, hogy a fájdalom stimuláció és a gyulladásos válaszreakció kapcsán az érző-idegvégzésekéből felszabaduló szomatosztatin endogén fájdalom és gyulladás csökkentő hatásokkal bír.

6. Szakmai előzmények

Az értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények

1. **Suto B**, Bagoly T, Borzsei R, Lengl O, Szolcsanyi J, Nemeth T, Loibl C, Bardonicsek Z, Pinter E, Helyes Z. Surgery and sepsis increase somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma. *Peptides* 2010;31(6):1208-12. IF.: 2.654
2. **Suto B**, Szitter I, Terez B, Pinter E, Szolcsanyi J, Loibl Cs, Nemeth T, Tanczos K, Molnar T, Leiner T, Varnai B, Bardonicsek Zs, Helyes Zs. Plasma somatostatin-like immunoreactivity increases in the plasma of septic patients and rats with systemic inflammation reaction: experimental evidence for its sensory origin and protective role. *Peptides* 2014;54C:49-57. IF.: 2.522 (2012)

Az értekezés témájába közvetlenül nem illeszkedő egyéb közlemények

1. Molnar T, **Suto B**, Biri B, Nagy L, Keki S, Ruzsics I. Methylarginine metabolism is different in acute and chronic hypoxia: 12AP1-3. *European Journal of Anaesthesiology* 2013;30:181.
2. Lantos János, Csontos Csaba, Mühl Diana, **Sütő Balázs**, Földi Viktor, Rézmán Barbara, Wéber György, Róth Erzsébet. Oxidatív stressz paraméterek összehasonlító vizsgálata intenzív betegellátást igénylő kórképekben. *Magyar Sebészet* 2011;64(3):153.
3. Lantos J, Csontos Cs, Mühl D, Földi V, **Sütő B**, Bogár L, Wéber Gy, Róth E. Changes in leukocyte surface markers during treatment of critically ill patients. *British Journal of Surgery* 2010;94:76-7.
4. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL. et al. Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: the conflicus study. Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180(9):853-60., kollaborátor
5. **Sütő Balázs**, Felső légúti obstrukció (negatív nyomás) okozta tüdő ödéma, *Aneszteziológia és Intenzív Therápia*, 2009;39/3.:195-97.

6. Lantos J, Csontos C, Mühl D, **Sütő B**, Földi V, Rézmán B, Wéber Gy, Róth E. Comparative study of oxidative stress parameters in critically ill patients. *Acta Biologica Szegediensis* 2009;53:5.
7. Lantos J, Csontos C, Mühl D, **Sütő B**, Földi V, Bogár L, Róth E, Wéber Gy. Changes in leukocyte activation markers during the treatment of critically ill patients. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2009;4:219-20.
8. Sínay L, Kürthy M, Horváth S, Arató E, Shafiei M, Lantos J, Ferencz S, Bátor A, Balatonyi B, Verzár Z, **Sütő B**, Kollár L, Wéber G, Roth E, Jancsó G. Ischemic postconditioning reduces peroxide formation, cytokine expression and leukocyte activation in reperfusion injury after abdominal aortic surgery in rat model. *Clinical Hemorheology*, 2008;40:133-42.
9. Kaszaki J, Boda D, **Suto B**, Rostas A, Nagy A, Rokolya S, Boros M. Effects of colloid resuscitation on the sublingual microcirculation during experimental hemorrhagic shock. *Shock (philadelphia): injury inflammation and sepsis: laboratory and clinical, approaches* 2008;29:194.

Posztterek listája – nemzetközi és hazai konferenciákon

1. Impact of acute lung injury and COPD on production of dimethylarginines (T. Molnar, **B. Suto**, B. Biri, L. Nagy, S. Keki, I. Ruzsics, poster, ESA, Barcelona, Spanyolország, 2013)
2. Methylarginine metabolism is different in acute and chronic hypoxia (T. Molnar, **B. Suto**, B. Biri, L. Nagy, S. Keki, I. Ruzsics, poster, ERS, Barcelona, Spanyolország, 2013)
3. A nyitott has kezelésének egy alternatívája (Dán Livia, **Sütő Balázs**, Tanczos Krisztián, Kelemen Dezső, Bogár Lajos, poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Siófok, 2011)
4. Kolloid volumen terápiák keringési hatásai kísérletes szepszisben (Érces D., **Sütő B.** et al, poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Eger, 2010)
5. Intenzív osztályunkon kezelt H1N1 fertőzött betegek (Bardonicsek Zs., Loibl Cs., Vargán V., Németh T., **Sütő B.**, poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Eger, 2010)

6. Changes in leukocyte activation markers during the treatment of critically ill patients (Lantos J., **Sütő B.** et al, poszter, 15th Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM), Svájc, 2009)
7. Albuminpótlás hatása az oxidatív stressz markerekre hypalbuminaemiás, akut tüdőszérülésben szenvedő betegekben (**Sütő B.**, Leiner T., Mikor A., et al poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2009)
8. Véna juguláris kanülálást követően kialakult motoros afázia (Loibl Cs., **Sütő B.**, Molnár T., poszter esettanulmány, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2009)
9. Kolloid volumen reszuszcitáció hatása a sublinguális és intesztinális mikrokeringésre kísérletes vérzéses sokkban (Human albumin, HAES, Dextran) (**Sütő B.**, Kaszaki J., Rokolya Sz. et al, poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2008)
10. Human rekombináns "Protein C" (hRPC) audit szepszisben (**Sütő B.**, poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2008)
11. Intenzív terápiás osztályunkon elvégzett perkután tracheostómiák auditja (**Sütő B.**, Vargán V., Leiner T. et al, poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2008)
12. Intratekális opioidok alkalmazása ortopédiai műtéti beavatkozások során (**Sütő B.**, Loibl Cs., poszter, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Debrecen, 2007)

Előadások listája – nemzetközi és hazai konferenciákon

1. Az arginin metilációs útvonal és a hipoxia típusa közötti kapcsolat (Molnár T., Johnsen B.T., **Sütő B.**, Kéki S., Biri B., Ruzsics I., Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Siófok, 2013)
2. Oxidatív stressz paraméterek változása klinikai kórképekben – az antioxidáns terápia hatékonysága. (Lantos János, Csontos Csaba, Mühl Diana, **Sütő Balázs**, Földi Viktor, Rézmán Barbara, Drenkovics Livia, Fariborz Bagheri, Weber György, Róth Erzsébet.) Magyar Farmakológiai, Anatómus, Mikrocirkulációs és Élettani (FAMÉ) társaságok 2011. évi közös tudományos konferenciája. Pécs, Magyar Élettani Társaság. Pécs: p. 190.

3. Monitorozás szepszisben és szeptikus sokkban (**Sütő B.**, előadás, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Eger, 2010)
4. Haemodinamikai instabilitás szepszisben (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2010)
5. Inotróp és vazopresszor terápia szeptikus sokkban (**Sütő B.**, előadás, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2009)
6. Hozzá tartozók az intenzív osztályon (**Sütő B.**, előadás, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Balatonfüred, 2008)
7. Polytrauma patofiziológiája (**Sütő B.**, előadás, Magyar Aneszteziológus és Intenzív Társaság Kongresszusa, Siófok, 2008)
8. Toxikológiai esetek előfordulása az intenzív osztályon (**Sütő B.**, előadás Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2007)
9. Role of PTC in sepsis (**Sütő B.**, előadás, Nemzeti Intenzív Kongresszus, Szófia, Bulgária, 2007)
10. Monitoring of Systemic Inflammatory Response Syndrome (**Sütő B.**, előadás, Nemzeti Intenzív Kongresszus, Szófia, Bulgária, 2007)
11. Hozzá tartozók szerv transzplantációban történő „részvétele” (**Sütő B.**, előadás, Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Balatonboglár, 1999)
12. Improving safety standards of anaesthesia and intensive care in Hungary, based on the results of a nationwide survey-project for the future (Safrankó A., **Sütő B.** et al, Fiala Aneszteziológusok Kongresszusa, Kecskemét, 1997)
13. The value of the non-invasive hemodynamic monitoring in the development and the progress of septic state during follow up (Csontos Cs., Klára F., **Sütő B.** et al, World Congress of Anaesthesiologists, Bécs, Ausztria, 1996)

Egyéb tevékenységek – egyetemi előadások, auditok

1. Respiratory emergencies (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2013)
2. Renal and obstetrical emergencies (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2013)
3. Gastrointestinal emergencies (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2013)

4. Urogenital emergencies (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2013)
5. Disaster Medicine (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2013)
6. Audit to assess impact of MET (Medical emergency team) calls on anaesthetic provision to the emergency theatre list (**Sütő B.**, Whiston Hospital, Prescot, Anglia, 2012)
7. Thyreotoxicosis az intenzív osztályon (**Sütő B.** et al, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2008)
8. Ismeretlen eredetű szepszis?! (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2008)
9. Cholangioszepszis, intrahepatikus abscesszus (**Sütő B.**, előadás, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 2007)
10. Audit of patients receiving intrathecal diamorphine for knee & hip joint replacement (**Sütő B.**, Southport DGH, Department of Anaesthesia, Southport, Anglia, 2004)
11. Audit to measure the safety standards in anaesthesia and intensive therapy (**Sütő B.** et al, Pécsi Tudományegyetem, Pécs, 1997)

Egyéb tevékenység

1. Németh T, Máté O, Diffelné Németh M, Pozsgai Gy, Kívés Zs, **Sütő B.** Hungarian health care through the eyes of international students., Internationalisation and the Role of University Networks: Proceedings of the 2009 EMUNI Conference on Higher Education, and Research, Portoroz, Szlovénia, 2009, Portoroz: EMUNI University, 2009. Paper p. 58., (ISBN:978-961-6805-01-8)
2. Németh T, Trócsányi A, **Sütő B.** The need for a study to measure the intercultural impact of mobility programmes among health care students in Hungary, , Whose culture(s)? Proceedings of the Second Annual Conference of the University Network of European Capitals of Culture, Liverpool, Anglia, 2008, Liverpool: p. 175-82.
3. Németh T, Kívés Zs, Diffelné Németh M, Máté O, Komlódiné Pozsgai Gy, **Sütő B.** Internationalising the curriculum: a utopia or a must have in higher health care education in Hungary? Az utópia ezer arca: Tanulmányok, Pécs: Pécsi Tudományegyetem Bölcsészettudományi Kar Neveléstudományi Intézet, 2010, p. 255-62., (ISBN:978-963-642-321-6)

7. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek: **Professzor Dr. Helyes Zsuzsannának**, amiért oly nagy türelemmel és szakmai hozzáértéssel irányította munkámat. Köszönöm Dr. Pintér Erika Professzor Asszonynak és Dr. Szolcsányi János Professzor Úrnak szakmai segítségüket és hasznos tanácsaikat. Hálás vagyok Dr. Bogár Lajos Professzor Úrnak, Dr. Tekeres Miklós Professzor Úrnak, és Dr. Horváth J. Attila Tanár Úrnak, Bagoly Teréznek, Dr. Szitter István, Dr. Elekes Krisztián, Dr. Tánczos Krisztián, Dr. Leiner Tamás, Dr. Loibl Csaba kollégáimnak. Köszönöm az Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Intézet dolgozóinak, minden munkatársának az évek során nyújtott segítségét. Kiemelt köszönetet szeretnék mondani Dr. Bárdosi László Tanár Úrnak szakmai támogatása végett. Végül, - de nem utolsó sorban - köszönöm Feleségemnek, Gyermekeimnek, Szüleimnek, Testvéremnek a rengeteg türelmet, támogatást. Köszönöm mindenkinek, akit nem volt lehetőségem név szerint megemlíteni!