

)

**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. Beteg és módszerek | 5 |
| 2.1. A gyulladáshoz válasz monitorizálási és befolyásolási lehetőségei | 5 |
| 2.1.1. A gyulladáshoz válasz monitorizálása | 5 |
| 2.1.2. Az NAC terápia hatásának vizsgálata | 5 |
| 2.2. A szepszis sokk és a légzési elégtelenség új monitorozási és terápiás lehetőségei | 7 |
| 2.2.1. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szepszis sokkban | 7 |
| 2.2.2. Az extravasculáris tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegekben | 7 |
| 2.2.3. Mérések | 8 |
| 3. Eredmények, konklúzió | 10 |
| 3.1. A gyulladáshoz válasz monitorizálása | 10 |
| 3.2. Az NAC terápia hatásának vizsgálata | 11 |
| 3.3. Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában, szepszis sokkban | 12 |
| 3.4. Az extravasculáris tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegekben | 13 |
| 4. A fontosabb új eredmények összefoglalása | 15 |
| 4.1. Gyulladáshoz válasz monitorizálása | 15 |
| 4.2. A profillaktikus NAC terápia hatásai | 15 |
| 4.3. A microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában | 15 |
| 4.4. Az E.V.L.W és az oxigenizáció kapcsolata ARDS-ben | 16 |
| 5. Az értékelés 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. Előadások alatt lévő közlemények listája | 22 |
| 5.5. Az értékelés benyújtása óta elfogadott közlemények listája | 23 |
| 6. Köszönetnyilvánítás | 24 |

1. Bevezetés, célkitűzések:

Az intenzív terápia technikai fejlődésének ellenére, a szepszis és szisztémás gyulladáshoz válasz monitorizálásban 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-hoz 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 műtéket, 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 vizsgálunk a gyulladáshoz válasz markereket (C-reaktív protein, procalcitonin, microalbuminuria) és a klinikai paraméterek változását, s prediktív erejét kimenetelét illetően a korai posztoperatív szakban.

Úgy tűnik, hogy az oxigén szabadgyökök döntő szerepet játszanak a többszervi elégtelenség kialakulásában. Erogén antioxidánsok, mint például az N-acetilcisztein (NAC) adása az endogén antioxidánsokhoz hasonló védelmet nyújthat az oxigén szabadgyökök szövetkárosító hatásával szemben. Az NAC közvetlen gyökscsapdáként 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 vivo* az NAC profilaxis kedvező hatását a TNF- α és IL-8 termelésre, valamint az oxigénfelvételre nézve szepszis sokkban, MOF-ben és ARDS-ben. A tanulmányok eredményei azt mutatják, hogy az NAC kezelés időzítése fontos tényező lehet a kedvező hatás érdekében. Egy korábbi vizsgálatunkban felvetettük annak lehetőségét, hogy egy heterogén intenzív terápiára szoruló beteg populációban a korai (a kórházi felvételtől számított 24 órán belül) NAC kezelés javíthatja a túlélést. Ezért vizsgálunk, vajon a profillaktikus NAC kezelés, milyen hatást gyakorol a kiterjedt hasi tumorsebészeti beavatkozások okozta gyulladáshoz válasz reakcióra és szervdiszfunkcióra a korai posztoperatív szakban.

Szeepsziben a gyulladássos válasz során sejdestruktúrák következnek be, mely az endotheleum érintettségén megnövekedett kapilláris átteresztésben jelennek meg, 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 kórfolyás. Az eddigi kutatások alapján azonban kevés információ áll rendelkezésre a microalbuminuria diagnosztikus értékéről a megnövekedett kapilláris permeabilitás tekintetében súlyos szepszisben vagy szepsztikus sokkban szenvedő betegek esetén.

A szepsztikus sokk gyakori komplikációja az akut respiratorikus distress szindróma (ARDS). Az ARDS-es betegek mindégylake súlyos hypoxémiában szenved. A PaO_2/FiO_2 arány több tanulmány szerint is a légzési elégtelenség érzékeny markere. A PaO_2/FiO_2 arány értéket számos tényező befolyásolja, pl. a lélegeztetés paraméterei, a PEEP, vagy a légzési térfogat. Bár a PaO_2/FiO_2 arány jó mutatója az intrapulmonaris shuntnek, nem tűnik megbízható paraméternek a pulmonaris ödéma súlyosságának megítélésében.

A tilzott folyadékpótlás és a megnövekedett vascularis átteresztés ARDS-es betegek esetén is intersticiális folyadékfelszaporodáshoz vezethet a tüdőben. Az utóbbi években kifejlesztett transzpulmonaris indikátorindikációs technika lehetővé teszi számunkra az intratorakális térfolyam (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 kitélézésnyomás (PEEP) közötti összefüggéseket csak néhány állatkísérletes tanulmány vizsgálta, egymásnak ellenmondó eredményekkel. Hasonlóképpen, kevés információval rendelkezünk a PaO_2/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 szepsztikus sokkos betegekben, van-e korreláció a microalbuminuria mértéke és az EVLW mennyisége között, illetve milyen összefüggés van az oxigenizáció, a lélegeztetési paraméterek és az EVLW között szepsztikus sokk során kialakult ARDS-ben szenvedő betegek esetében.

2. Betegek és módszerek:

2.1. A gyulladássos válasz monitorizálási és befolyásolási lehetőségei

2.1.1. A gyulladássos válasz monitorizálása:

Tekintettel első tanulmányunk leíró voltára a Régioi Etikai Bizottsága a betegek írásos beleegyező nyilatkozatától elektintett. A vizsgálatba 1998 januárja és 2001 januárja között minden oesophagus tumor miatti nyelődcső-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 hajtoha végre. A dagarat laparotómias illetve thoracolaparotómias 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 nyelődcső-eltávolításon, totális gyomorresekción, Whipple szerinti hasnyálmirigy műtéten, vagy májresekción estek át. A műtét előtt minden betegről írásos beleegyezést kaptunk. Azokat, akiknél krónikus preoperatív szervdyszfunkció állott fenn (az APACHE II irányelvei alapján), valamint azokat a betegeket, akiknél a tumor inoperábilisnak bizonyult, vagy intraoperatívve masszív transfúzióra (>10 E vv) szorultak, illetve akut reoperációra volt szükség (24 órán belül), kizártuk a vizsgálatból.

Az NAC hatásának lemeréséhez, bortékos blokk randomizációt követően, az NAC csoportba került betegek 150 mg kg^{-1} i.v. bolus 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 kezeléstől (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 intenzív terápias 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 követjük nyomon, melyben öt szervrendszert értékelünk élettani paraméterek alapján. A pontokat félvételek, 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_0), az ITO-ra való érkezéskor (t_1), majd az azt követő három napon ($t_1, 2, 3$). A mintákat a fent említett módon lecentrifugáltuk, majd a mérések elvégzéséig -20°C -on tároltuk. A szérum CRP szint meghatározására Lezer nefelometriás módszert alkalmaztunk (Beckman Coulter Immage 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_0), közvetlenül a műtét után (t_0), majd naponta mértük (t_1-3), a kereskedelmi forgalomban kapható LUMI[®] test PCT kit segítségével (BRHAMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) immunoluminometriás módszerrel. A kit 12*75 mm-es plazsztik csöveket tartalmaz, melyek belső felülete a procalcitonin katalalcin régiójára specifikus antitesttel van bevonva. A másik, a procalcitonin calcitonin régiójára specifikus antitest, lumineszens tracerrel (ákrídnium észter) jelölt. A módszer két antigén specifikus monoklonális antitest procalcitoninon való kötődésén alapul. A minták analízisének 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: Vizelemintákat vettünk az anesztézia bevezetésekor (t_0), 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 Immage Immunochemistry Analyser, Beckman Coulter Inc., USA). A betegek vizeletmennyiségében észlelt egyenkénti variabilitás csökkentésére, pikninsavas reakció után fotometriás úton meghatároztuk a vizelet creatinin szintet, a Jaffe és mtsai által leírt módosított eljárást követve. (Roche/Hitaachi 971, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switserland). A microalbuminuriát a vizelet albumin és creatinin koncentrációjának arányával (M:C) fejeztük ki; normál érték $<10\text{ mg/mmol}$. **Statistika:** Statisztikai analíziseinket az egyetem statisztikusának segítségével végeztük. A vizsgált paraméterek időbeli változását a teljes populációban Wilcoxon teszttel ellenőriztük. A túlélék és nem-túlélék, 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 szerződésfunkciós paraméterek és a biokémiai változók szenzitivitását, specificitását, pozitív illetve negatív prediktív értékeit határoztuk meg a mortalitást illetően. A legjobb cut-off értéket a legjobb szenzitivitást, specificitást 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 septicus sokk és a légzési elégtelenség új monitorozási és terápiás lehetőségei

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

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

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

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

- 1- Korai, reverzibilis septicus sokk. A septicus sokk definíciójakor az American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine konszenzus konferencia kritériumait használtuk (pl. szepszis jelei kiegészítve elhúzódó szisztolés hypotenzióval $<90\text{ Hgmm}$ >1 óráig megfelelő folyadékpótlás ellenére, inotróp szerek használata nélkül). „Korai” határoztuk meg, ha a septicus sokk diagnózisa és a tanulmányba történő bevétel között kevesebb, mint 24 óra telt el. „Reverzibilisként” akkor definiáltuk amikor a betegek hemodinamikai státusza az inotrópterápia bevezetése után néhány órával stabilizálódott.
- 2- Kombinált inotróp terápia a keringés támogatására.

- 3- A súlyos légzési elégtelenség kritériumai a következők voltak: gépi lélegeztetés úgy, hogy a tanulmányba való bekerüléskor a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány $< 225\text{ Hgmm}$. Murray-féle „Lung Injury Score” (LIS) $\geq 1,5$.

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

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

Klinikai paraméterek: A betegek klinikai progresszióját, a korábban ismertezett MODS pontrendszerrel követjük. A pontszámokat észlelés első 3 napján (1,2,3) határozzuk meg. Mivel betegeinket propofol és fentanyl kombinációjával szedáltuk a neurológiai státuszt leíró pontokat nem vetjük figyelembe.

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

2.2.3 Mérések:

A periféris ödéma nagyságát naponta ellenőriztük a Diskin és missai 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 = ≥4mm.

Hemodinamikai paraméterek: A tanulmányba való bekerüléskor minden betegnél egy integrált termisztoros artériás termodilúciós katétert (PiCCO, Pulsio cath 4F, PV 2016L, Pulson Medical Systems, Munich, Germany) vezetünk be a femorális artériába. A hemodinamikai paramétereket minden betegnél egyszerű termodilúciós technikával 8 óránként határozzuk meg a bekerüléstől számított 72-ik óráig (1,2). Az ITBV és EVLW méréséhez 10 ml <math>< 10^{\circ}\text{C}</math> 0,9%-os NaCl oldatot injektálunk centrális vénás katéteren keresztül. Az oldat beadását nem szinkronizáljuk a légzési ciklussal. Minden mérést háromszor ismételünk és az eredmények átlagát rögzítjük. A betegek adatainak összehasonlíthatósága érdekében az ITBV és az EVLW értékeit normalizáljuk, s a testfelszínnel (ITBVI, normál tartomány: 850-1000 ml m^2) valamint a testsúllyal (EVLWI, normál tartomány: 5-7 ml kg^{-1}) indexált értékeket elemeztük. A keringési perctérfogat, "cardiac index" (CI), és a szisztémás vascularis rezisztencia index (SVRI) értékeit a fentiekkel

egy időben ugyancsak rögzítettük. Folyadékpótlásra ringer-laktát oldatot és hidroxietil-keményítő oldatot használtunk a hemodinamikai paramétereknek megfelelően. Ha a hypotensio perzisztált inotropterápiát indítottunk. Dobutamint 20 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ dózissal használtunk a cardiac index emelésére, szükség szerint noradrenalinallal kiegészítve a SVRI és a vérnyomás normalizálására.

Biokémiai mérések Minden hemodinamikai méréssel egy időben artériás vérgázanalízist végeztünk és vizeletmintát vettünk az óradiurezissis tartályból a miocitolbuminuria meghatározására, a korábban ismertetett eljárást alapján.

Az alvadási paraméterek, valamint az egyéb szérum és vértékémiai értékek ellenőrzéséhez (PCT, CRP) 5 ml artériás vért vettünk az első hemodinamikai méréskor, majd naponta (1,2,3).

Statistikai analízis: Adatainkat, mint medián és (interkvartilis tartomány), illetve átlag±SD ábráztoltuk. Az adatelosztás normális eloszlástól való eltérését a Kolgomorov-Smirnov teszt Lilliefors által módosított változatával vizsgáltuk. A normális eloszlást mutató változókat kétutas varianciaanalízis segítségével ellenőriztük. A nem-normális eloszlású paraméterek időbeli változását a teljes populációban Wilcoxon teszttel ellenőriztük. Az egyes változók közötti kapcsolatot 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 meghalnak 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 beteget kivétel nélküli 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 szervrendszerre jellemző értékek közül a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány mutatót szignifikáns elérést 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 válasz 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_2 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 körös 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 mlg a thrombocytaszám, AUC=0,709, a MODS, AUC=0,802 és a szérum PCT, AUC=0,682 kevésbé szenzitív és specifikus markernek mutatkoztak.

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 agresszívabb terápiát igényelnek.

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány meghatározása egyszerű és szenzitív módszernek tűnik a kimenetel előrejelzésére a nyelősóvműtétek korai posztoperatív szakában. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arányt magában foglaló MODS megfelelő érzékenységet pontrendszernek tűnik a mortalitás előrejelzésében, így napi meghatározása javasolt a nyelősóvműtétek korai posztoperatív szakában. A szérum PCT szint rutinszerű monitorizálása kiterjedt hasi műtétek után jéretesnek 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 nyelősóvműtétek korai posztoperatív szakában.

3.2. Az NAC terápia hatásának vizsgálata:

Tanulmányunk 26 hónapja alatt 100 beteget vontunk be vizsgálatainkba. Kizárásai kritériumainknak megfelelően azonban hét beteget visszavontunk, s adataikat nem vettük figyelembe a végső értékelésnél. Blokk randomizációt követően 47 beteg került az NAC kezelés és 46 a placebo csoportba. Az intraoperatív kardiopulmonális állapot, a vérkép és véggáz paraméterek, illetve a vérvesztés tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget az NAC és placebo csoport között. 14 beteg huny el az intenzív osztályon, a halál oka minden esetben mellkasi infékción kívül kialakult MOF volt. Egy esetben a pneumonia mellett, a nyelősóvműtét 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 interkvartilis 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 enyhé, 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]. Vizsgálataink ideje alatt a kardiiovaszkuláris, 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 szétum PCT a maximális választ 24 órában belüli elérve szignifikáns emelkedést mutatott, illetve a preoperatív M:Cr a normális tartományban volt, az ITO-ra való felvitelkor szignifikánsan magasabb értékeket észleltünk, de a kóros albuminúriás és felvétel követő hatodik órára normalizálódott. Egyetlen mérési pontban sem észleltünk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Szignifikánsan alacsonyabb CRP szinteket mértünk azonban a $\frac{1}{2}$ és $\frac{1}{4}$ időpontokban az NAC csoport betegeinél [á: medián: 84,5 interkvartilis tartomány: (62,48-120,25) vs. 118 (86-137) mg/l; $p=0,020$; t_8 : 136 (103-232) vs. 195 (154,5-252) mg/l $p=0,013$, NAC vs. placebo].

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

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

3.3. *Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris deresszés vizsgálatában, septicus sokkban*

2000 decembere és 2002 márciusa között 25 beteget (19 férfit és 6 nő) 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 többszerinti 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 szétum PCT és CRP értékek minden mérési pontban szignifikánsan magasabbak voltak a normálisnál. A szétum albumin szint minden esetben

szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az élettani tartománynál. Az ödéma-score alapján minden betegünkél a „pi” mélysége meghaladta a 3 mm-t.

Nem tudunk 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 EVLWI-t, jelentős perifériás ödémát és az általunk $<10\text{mg mmol}^{-1}$ -ban meghatározott normál értéknél alacsonyabb M:Cr-t találtunk septicus sokkban szenvedő betegeknél. Nem találtunk korrelációt sem a M:Cr és az EVLWI sem a M:Cr és a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány között. Eredményeink alapján a microalbuminuria nem javasolható a szisztémás kapilláris átérésztési nyomonkövető paraméternek, kritikus állapotú betegek esetében.

3.4. *Az extravasculáris tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALI/ARDS-ben szenvedő betegeknél*

2001 januárja és 2002 februárja között 23 septicus sokk során kialakult ARDS-ben szenvedő beteget (19 férfit és 4 nő) vontunk be tanulmányunkba, közülük 17-en huynak el az intenzív osztályon. A naponta meghatározott MODS pontszámok többszerinti elégtelenséget jeleztek betegeinknél a tanulmányba való bekerüléskor, s ez szignifikánsan nem változott a vizsgált időszak alatt. A tüdőértéles mértéket 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 tartománynál 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 betegünkél meghaladta az 5 vízcm-t.

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

1. táblázat: Különbbségek 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 | 44 ± 8 | 46 ± 11 | 0.155 |
| AP (PIP-PEEP) vízben | 20 ± 4 | 20 ± 6 | 0.960 |
| EVLW ml kg ⁻¹ | 9 ± 2 | 13 ± 5 | 0.001 |

Adatainkat mint átlag±SD közöljük. Statisztikai analízishez ANOVA-t használtunk.

„Alacsony”: PEEP ≤ 9 vízben; „magas” PEEP ≥ 10 vízben.

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-igényelvek, 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. Letrunk három gyulladásos marker, a PCT a CRP és a M:Cr normális kimenetét a nyelősómműtétek korai posztoperatív szakában.
2. A klinikai paraméterek közül a PaO₂/FiO₂ 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 PaO₂/FiO₂ 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 profliaktikus 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 profliaxis rutinszerű alkalmazásának hatékonyságát kiterjedt hasi sebészeti beavatkozásoknál nem támasztják alá.

4.3. A microalbuminuria szerepe a szisztémás kapilláris átérésztés vizsgálatában

1. Szepitkus sokkos betegeinknél emelkedett EVLW-t, jelentős perifériás ödémát és az általunk <10mg mmol⁻¹-ben meghatározott normál értéknel alacsonyabb M:Cr-t találtunk.
2. Nem találtunk korrelációt sem a M:CR és az EVLW sem a M:Cr és a PaO₂/FiO₂ arány között.
3. Eredményeink alapján a microalbuminuria nem javasolható a szisztémás kapilláris átérésztést nyommonkövető paraméternek, kritikus állapotú betegek esetében.

4.4. Az EVLW és az oxigenizáció kapcsolata ARDS-ben

1. A szepticis során kialakult ALL/ARDS-ben szenvedő betegeknel 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 betegeknel nem találtunk szignifikáns különbséget az oxigenizációban, a $PaCO_2$ szintben illetve az alkalmazott nyomásamplitúdóban, míg szignifikáns eltérés mutatkozott az EVLW-1 illetően.
3. Valószínűsíthető, hogy az emelkedett EVLW szerepet játszik az aerektázia kialakulásában, melyet magasabb PEEP alkalmazásával kellett kompenzálni.

5. Az értékezés 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 nyelődőműtétet követően *Anesz Int Ter* 1999; 4:172-175
2. Szakmány T, Molnár Zs, Kőszegi T, Tekeres M: Gyulladásos markerek szintjének vizsgálata tumor miatti nyelődőműtétet 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: 0,963
4. Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: Procalcitonin és PaO_2/FiO_2 arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelődőműtétet 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 tumorresektézi beavatkozások után. Prospektív, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált klinikai tanulmány. *Magy Seb* 2002; 55:369-374
6. Szakmány T, Molnár Zs, Heigl P: Az extravasculáris tüdővíz és az oxigenizáció kapcsolata ALL/ARDS-ben szenvedő betegeknel. *Anesz Int Ter* 2002; 32:44-52
7. Molnár Zs, Szakmány T, Heigl P: Microalbuminuria szerepe a szisztémás kapillaris átérésztés vizsgálatában, szepikus sokkban szenvedő betegeknel. *Anesz 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, Szakmány 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. Szakmány T, Márton 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: 0,943
 11. Szakmány T, Molnár Zs, Márton S, Tóth I, Kőszegi T: Gyulladásos markerek és klinikai paraméterek előrejelző szerepének vizsgálata nagy hasi műtétek után. *Focus Medicinae* 2002; 4:14-21
 12. Kőszegi T, Szakmány T, Molnár Zs: Proinflammatorikus mediátorok mérésének jelentősége bakteriális szepszisben. *Focus Medicinae* 2002; *Medicinae* 4:9-14
- 5.2. *A témában megjelent idézhető absztraktok listája:*
1. Molnár Zs, Szakmány T, Kőszegi T, Tekeres M: Pathological increase in microalbuminuria and serum procalcitonin levels following oesophagectomies *Anesth Int Ter* 1999; 29 Suppl.2: 10
 2. Szakmány 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-acetylcysteine (NAC) profilaxis hatásának vizsgálata kiterjedt hasi műtétek után (előtanulmány) *Anesth 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
Anesth Int Ter 2002; 32 Suppl. 2: 41.

5. Tóth I, Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcysteine (NAC) profilaxis gyulladósos reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után. (második időközi analízis) *Anesth 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 *Anesth Int Ter* 2002; 32 Suppl. 2: 41.
 7. Szakmány T, Molnar Zs: Procalcitonin as an indicator of outcome following oesophagectomy. *Eur J Anaesth* 2002; S24:170
 8. Szakmány T, Márton S, Kőszegi T, Molnar 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. Molnar: 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 Anaesthesiológiai 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 Szakoperatív Konferencia nyertese**)
A konferencia címe: **Magyar Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Társaság 1999. évi konferencia**

3. Zs Molnár, T Szakmány, T Kószegi, 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 Molnár, T Kószegi: Inflammatory marker kinetics in the early postoperative period following oesophagectomies
8th Annual International Ah-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-acetylcystein hatásának vizsgálata oesophagusrezekció után
Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 30. éves Kongresszusa, Siófok 2000. május 24-28.
8. T Kószegi, 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 Molnár: 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 (Eldőtanulmány)
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 (Eldőtanulmány)
Fiatál Magyar Aneszteziológusok Kongresszusa, Sopron, 2001. május 10-12.
(az előadás a konferencia Legjobb előadás díját nyerte)
12. T Szakmány, Z Molnár: 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 Szakmány, Z Molnár: 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, Cseke L, Papp A, Bogár L: Thoracotomiával és thoracotomia nélküli vékony nyelőcsőrezekektés műtétek károsításának 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 előjelezésében a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában
Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Sófók 2002. május 29-június 1.
(az előadás a konferencia Fődíját nyerte)
18. Tóth I, Szakmány T, Márton S, Molnár Zs: N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladássos reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után. (második időközi analízis)
Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Sófók 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. Nagygyűlése, Gyula, 2002. augusztus 28-31.
21. Szakmány T, Márton S, Kőszegi T, Molnár Z: 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 Posztier szekciójának fődíját nyerte)
22. T Szakmány, S Márton, Z Molnár: 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 levő 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 normotemic ischemic preconditioning on haemodynamics and indocyanin green clearance in a hepatic ischaemia-reperfusion injury model
Liver Int; 2003

- 5.5. *Az értékelés benyújtása óta elfogadott közlemények listája:*
1. Márton S, Szakmány T, Molnár Zs, Papp A, Kőszegi T: Thoracotomiával és thoracotomia nélküli végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban
Aneszti Int Ter 2003 (megjelenés alatt)