

**A korai posztoperatív szövődmények vizsgálata tumor miatt
nyelőcső eltávolításon átesett betegeknél**

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Márton Sándor

Doktori Iskola Vezető: Dr. Nagy Judit
Programvezető: Dr. Kellermayer Miklós
Témavezető: Dr. Kőszegi Tamás

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum
Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Intézet

2007

1. Bevezetés

A nyelőcsődaganat a kilencedik leggyakoribb malignus elváltozás a tumorok között. Az első daganatos megbetegedés miatt nyaki nyelőcső szakaszon végzett reszekciós műtétet 1877-ben Czerny végezte. Betege a műtétet követően egy évvel a tumor recidiviája miatt halt meg. A magyar származású Franz Torek, 1913-ban, New Yorkban, mellkasi feltárásból távolította el a nyelőcső középső harmadán elhelyezkedő daganatot. Ivor Lewis nevéhez fűződik a kombinált laparotómiából és jobb oldali mellkas feltárásból végzett középső harmadi nyelőcsőtumor reszekció.

A daganat miatt végzett műtét az egyik legnagyobb mortalitással járó beavatkozás. Oschner és DeBakey 1940-ben leírt közleményében 191 beteg nyelőcsőreszekciója során 72%-os halálzárról számolt be. Napjainkban az új műtéti eljárások, az intenzív terápia fejlődésével ez a szám körülbelül 12%-ra csökkent, centrumoktól függően. A bárzsingdaganat miatt végzett nyelőcső eltávolítás, magasabb morbiditással és mortalitással jár, mint az egyéb tumor miatti kiterjesztett hasi műtéteket esetén. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert, a magasabb posztoperatív szövődmények oka lehet a kiterjesztett műtéti beavatkozás, amely gyakran a mellkas, a has valamint a mediasztinum megnyitásával járhat. Fontos tényező a betegek gyakori alkohol- és nikotinabuzusa, valamint ebből eredendően az alkohol dependencia szindróma és a krónikus obstruktív légúti betegségek. A nyelőcsőtumor okozta szűkület miatt kialakult csökkent táplálékfelvétel, esetleg teljes táplálkozási képtelenség súlyos malnutriciót okoz. A fehérjehiány miatt a szervezet celluláris és humorális immunválasza csökken, mely a szepsztikus szövődmények gyakoribb előfordulásához vezethet. Az elégtelen táplálékfelvétel gyengült izomerőt eredményez, mely a műtétet követően expektorálási nehézségeket okozhat, következményes tüdőgyulladással, majd az e talaján kialakuló szepszissel és többszervi elégtelenséggel. Az operabilitás kiterjesztése érdekében, az előrehaladott stádiumú betegek műtét előtt kemo-radio terápiaiban részesülnek, melynek mellékhatásai számos klinikai tanulmány szerint növelik a posztoperatív komplikációk számát.

2. Célkitűzések

2.1. A daganat miatt nyelőcső eltávolításon átesett betegek tápláltsági állapotának felmérése, a European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) valamint a Mini Nutritional Assessment (MNA) pontrendszer által ajánlott

tápláltsági anamnézis felvételével, az ezt jelző biokémiai paraméterek valamint Prognostic and Nutritional Index (PINI) vizsgálatával. E tényezők előre jelzik-e a posztoperatív szövődeményeket?

2.2. A műtétet követő gyulladásos válasz mediátorai, a C-reaktív protein (CRP), procalcitonin (PCT) valamint a mikroalbuminuria (M:Cr) használhatóak-e mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában?

2.3. A leggyakrabban alkalmazott műtéti eljárás a transzhiatális reszekció (TH) valamint a transztorakális reszekció (TT) nyelőcső reszekció. Prospektív tanulmányunk célja, hogy a mellkas megnyitásával járó műtét valóban fokozott posztoperatív kockázatot jelent-e?

2.4. Prospektív vizsgálatunk célja, hogy a kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív szövődemények kialakulását, a műtétet követő gyulladásos választ.

2.5. Az intenzív kutatások ellenére nem pontosan tisztázott, a kiterjesztett hasi műtétet követően az oxidáns-antioxidáns egyensúly eltolódása. Az irodalom felvetette, hogy az endogén antioxidánsokéhoz hasonló hatás érhető el exogén gyökcsapdák alkalmazásával is. Prospektív, randomizált vizsgálatunk célja, a profilaktikus N-acetilcisztein (NAC) kezelés hatása a tumor miatti nyelőcső reszekciót követő gyulladásos reakcióra, szervfunkciókra a korai posztoperatív szakban.

2.6. A glutamint a nem esszenciális aminosavak közé sorolták. A glutaminnak az aminosavak között kiemelkedő jelentősége van, számos funkciója közül az egyik legfontosabb a szövetek közötti nitrogén szállítás biztosítása. Sebészi beavatkozásokat követően súlyos hiányállapot alakulhat ki. Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunk célja a preventív glutamin hatásának vizsgálata a műtétet követő gyulladásos válaszra, és a posztoperatív szövődeményekre.

3. Beteganyag és módszer

Tanulmányainkba, nyelőcső daganat miatt bárzsing eltávolításon átesett betegek kerültek. A betegek műtéti érzéstelenítését ugyanazon módszerrel végeztük. Az operációt követően a betegeket minden alkalommal intenzív osztályunkra vettük fel. Sebészeti osztályra való visszadásuk a következő feltételek teljesülése esetén történt: $SaO_2 \geq 95\%$, $30\% O_2$ adása mellett, kielégítő expectoráció, "Multiple Organ Dysfunction Score", $MODS \leq 2$ pont; megfelelő enterális táplálás, kielégítő fájdalomcsillapítás. A feltételeknek legalább 12 óráig fenn kellett állniuk a kiadás előtt.

4. Tanulmányok

4.1. A preoperatív tápláltsági állapot és a posztoperatív morbiditás és mortalitás összefüggésének vizsgálata

4.1.1. Beteganyag és módszer

Vizsgálatunkba 34 tumor miatti nyelőcső eltávolításon átesett beteget vontunk be. Az Etikai Bizottság engedélyétől a tanulmány leíró volta miatt eltekintettünk. Műtét előtt meghatároztuk a betegek tápláltsági anamnézisének az ESPEN és az MNA ajánlása szerint. Mindkét pontrendszerrel azt vizsgáltuk, hogy az elhalálozottak (I. csoport) a túlélők (II. csoport), illetve a műtét után szövődménymentesen (III. csoport), valamint a műtét után súlyos szövődményeket követően (tüdőgyulladás, gépi lélegeztetés, inotropterápia, antiarritmiás kezelés) (IV. csoport) gyógyultak között volt-e különbség. Emellett meghatároztuk a tápláltsági állapot biokémiai paramétereit, valamint a PINI score-t és összehasonlítottuk a szövődménymentesen és a súlyos szövődményekkel gyógyultaknál. A statisztikai analízist Mann-Whitney-U teszt alkalmazásával végeztük. A szignifikáns különbséget $p < 0,05$ esetén fogadtuk el. Az adatokat, mint középérték és standard deviáció tüntettük fel.

4.1.2. Eredmények

4.1.2.1. Az ESPEN és az MNA által javasolt tápláltsági anamnézis alapján a betegek morbiditása és mortalitása között összefüggés

Az túlélők, és az elhalálozott betegek között nem találtunk eltérést. Az ESPEN pontszám az I. csoportnál: $1,35 \pm 0,47$, a II. csoportnál: $1,47 \pm 0,58$, $p = 0,62$. A súlyos morbiditás tekintetében sem találtunk különbséget a III-IV. csoport között, $2,01 \pm 2,28$ vs. $1,02 \pm 3,67$, $p = 0,54$. Az elhunyt betegeknél, valamint a súlyos szövődményekkel gyógyultaknál a műtét előtt felvett MNA pontrendszerben sem találtunk eltérést. A betegek tápláltsági állapotát jelző BMI-t, valamint biokémiai paramétereit a túlélő és az elhalálozottak között az 1. táblázatban, a szövődménymentesen illetve a súlyos szövődményeket után gyógyultak adatait a 2. táblázatban foglaltuk össze. A két csoportban egyetlen mérési ponton sem találtunk különbséget. A 1. ábra a PINI score elemzését mutatja.

1. táblázat

A tápláltsági állapot biokémiai markerei és a posztoperatív mortalitás összefüggése

	Túlélők n=27	Elhalálozottak n=7	p
BMI	23,00±4,37	20,00±3,29	0,53
Fehérje (g/l)	60,5±8,10	63,60±6,15	0,90
Albumin (g/l)	34,60± 4,16	32,40±3,59	0,42
Prealbumin (g/l)	0,20±0,07	0,19±0,08	0,90
Retinolkötő fehérje (g/l)	0,03±0,01	0,02±0,01	0,44
Limfocita (%)	15,10±8,29	17,30±5,37	0,42
Koleszterin (mmol/l)	4,30±1,02	3,77±1,07	0,34
Transzferrin (g/l)	1,89±0,39	1,9±0,37	0,90
Transzferrin szaturáció (%)	22,4±9,32	26,7±11,14	0,34

Az adatokat mint középérték és standard deviáció tüntetük fel.

2. táblázat

A tápláltsági állapot biokémiai markerei és a posztoperatív morbiditás összefüggése

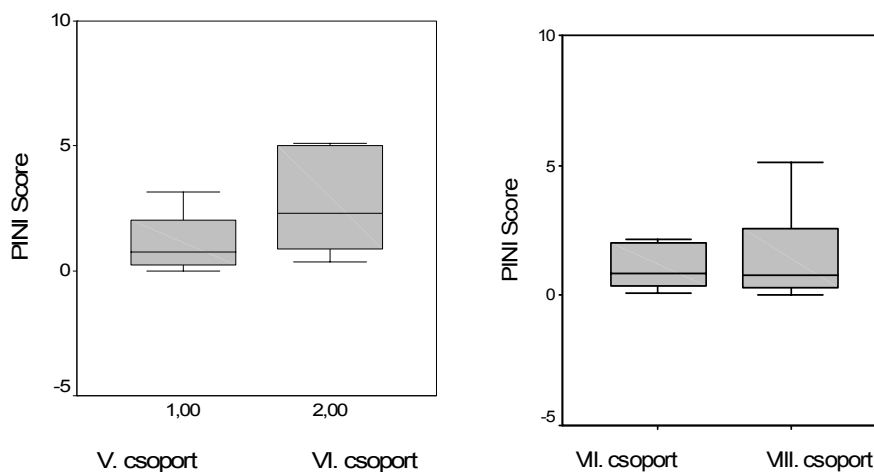
Az adatokat mint középérték és standard deviáció tüntetük fel.

	Sövődmény nélkül gyógyultak n=24	Szövődmény követően gyógyultak n=10	p
BMI	21,0±5,20	22,5±3,60	0,53
Fehérje (g/l)	56,80± 6,95	66,35±5,75	0,68
Albumin (g/l)	34,30±1,66	35,70±4,37	0,77
Prealbumin (g/l)	0,14±0,02	0,19±0,08	0,52
Retinolkötő fehérje (g/l)	0,03±0,01	0,03±0,01	0,50
Limfocita (%)	16,30±4,33	14,4±6,50	0,37
Koleszterin (mmol/l)	3,75 ±1,03	4,66±0,68	0,38
Transzferrin (g/l)	1,78±0,45	1,73±0,44	0,53
Transzferrin szaturáció (%)	18,90±1,64	11,60±8,82	0,89

1. ábra

A műtét előtti PINI score valamint a posztoperatív morbiditás és mortalitás összefüggése

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



4.1.3. Megbeszélés

Vizsgálatunkban arra kerestünk választ, hogy a nyelőcső daganatos betegek preoperatív tápláltsági állapotának felmérése, mutat-e valamilyen prediktív tényezőt a posztoperatív morbiditásra és mortalitásra. A tápláltsági állapot klasszikus markereinek csökkenése emeli a műtét utáni infekciózus szövődmények előfordulását. Az albumin jól mutatja a betegek krónikus alultápláltságát, de e paraméterek nem igazolták a nyelőcsőtumoros betegek alultápláltságát. Ennek magyarázata lehet, hogy a szervezet albumin és összfehérje szintjének fenntartására a vázizomzat lebontásával védekeznek. A prealbumin valamint a retinolkötő fehérje számos tanulmány alapján jó előrejelzői a posztoperatív morbiditásnak és mortalitásnak. Jelen tanulmányunkban ezt igazolni nem tudtuk.

4.1.4. Konklúzió

A nyelőcsődaganatos betegek preoperatív tápláltsági állapotának felmérése jelen vizsgálataink alapján nem mutatott semmilyen összefüggést a posztoperatív morbiditással és mortalitással kapcsolatban.

4.2. Prokalcitonin és PaO₂/FiO₂ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában

Az infekcióra, illetve a gyulladásra válaszul kialakuló akut fázis reakció során a gyulladással mediátorok széles spektruma szabadul fel. Heterogén, intenzív terápiát igénylő betegcsoporton végzett korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a mikroalbuminuria gyors, szenzitív és specifikus mutatója a betegség súlyosságának.

4.2.1. Beteganyag és módszer

Prospektív klinikai tanulmányunk célja a mortalitás előrejelzésére felhasználható paraméterek vizsgálata volt. Ennek érdekében tanulmányoztuk a szérumban PCT, CRP, M:Cr változásait, valamint a betegeknél kialakuló szervdiszfunkciót. Tekintettel a tanulmány leíró voltára, a Regionális Kutatásetikai Bizottság a betegek írásos beleegyező nyilatkozatától eltekintett. Tanulmányunkba 1998 januárja és 2004 januárja 79 tumor miatti nyelőcső eltávolításon átesett beteget vontunk be. A szervműködések a MODS segítségével határoztuk meg az operációt követő első három posztoperatív napon (t_1, t_2, t_3). A szérumban paraméterek ellenőrzéséhez 5 ml artériás vért vettünk az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd ezt követően a 24, 48, 72, órában (t_{24}, t_{48}, t_{72}). M:Cr meghatározásához vizeletmintákat vettünk az anesztézia bevezetésekor (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd az azt követő 6, 24, 48, 72, órában ($t_6, t_{24}, t_{48}, t_{72}$). Eredményeinket, mint medián és interkvartilis tartomány tüntettük fel. A túlélők és a nem túlélők közötti különbséget Mann-Whitney-U teszttel és χ^2 -próbával vizsgáltuk. Statisztikai szignifikancia szintnek a $p < 0,05$ -öt fogadtuk el. A folyamatos változók és a mortalitás közötti kapcsolatot többszörös logisztikus regressziós analízissel vizsgáltuk. A szervdiszfunkciós paraméterek és a biokémiai változók szenzitivitását, specificitását, pozitív, 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 vonatkozóan a Receiver Operating Characteristic (ROC) görbék, és a megfelelő görbealatti területek kerültek kiszámolásra.

4.2.2. Eredmények

Minden betegünk túlélte az első három posztoperatív napot, azonban később, közülük 12-en meghaltak a korai posztoperatív szakban (nem túlélő csoport). A túlélők és elhunytak adatait az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat
A betegek adatai

	Túlélők (n=67)	Elhunytak (n=12)	P
Életkor (év)	57 (49-67)	67 (52-75)	NS
Nem (Férfi/Nő)	55/12	10/2	NS
Műtét ideje (perc)	255 (180-390)	290 (191-315)	NS
Apache II	3 (2-6)	4 (2-7)	NS
Intenzív osztályon eltöltött idő (nap)	3(3-4)	16 (13-20)	<0,001.

Adatainkat mint medián és interkvartilis tüntettük fel.

Az elhalálozott betegek kivétel nélkül légzési insuficiencia, majd többszervi elégtelenség következtében hunytak el, amely a légzési elégtelenség kialakulásakor egyetlen esetben sem volt kapcsolatba hozható sebészeti szövődménnyel.

2. táblázat
A betegek MODS pontszámai

MODS	Túlélők	Elhunytak	p=
t1	2 (0-3)	3 (3-4)	0,001
t2	1 (1-3)	4 (3-4)	0,001
t3	2 (0-3)	4 (3-5)	0,001

Adatainkat mint medián és interkvartilis tüntettük fel.

Az egyes szervrendszerekre jellemző értékek közül a PaO_2/FiO_2 arány mutatott szignifikáns eltérést az első, második, illetve harmadik posztoperatív napon: t_1 : 282 (206-358) Hgmm vs. 151 (114-227) Hgmm $p < 0,001$; t_2 : 270(207,5-335) vs. 124,5 Hgmm (88,5-203,75) Hgmm $p < 0,001$; t_3 : 266,5 Hgmm (178-340) vs. 90 (80,5-185,75) Hgmm $p < 0,001$. Mindkét csoportban alacsonyabb volt az élettani értéknél, azonban az első posztoperatív napon szignifikánsan alacsonyabb értékeket észleltünk a nem-

túlélőknél. t_1 : 180 G/l (152-217) vs. 139 (99,5-177,5) G/l $p < 0,05$. Statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a harmadik posztoperatív napon (t_3) a szérumbilirubin szintben a két csoport között: 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (6,77-13,72) vs. 13,05 (10,52-21,87) $\mu\text{mol/l}$ $p < 0,05$. A teljes betegcsoportra nézve az ITO-ra való érkezéskor (t_0) a szérumbilirubin szintje normális volt, azonban a maximális választ 24 órán belül elérve szignifikáns emelkedést mutatott. Statisztikailag igazolható, 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 $p = 0,048$ (2. ábra). A teljes betegpopulációt tekintve a preoperatív M:Cr a normális tartományban volt. Az ITO-ra való felvételnél (t_0) szignifikánsan magasabb értékeket találtunk, de a kóros albuminürítés a felvételt követő hatodik órára normalizálódott, és a két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget. A szérumbilirubin szintje a normális tartományban volt az ITO-ra érkezés idején, majd emelkedést tapasztaltunk, mely a maximális mértékét a felvételt követő 48. órában érte el. A két csoport között nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget egyetlen észlelési pontnál sem. Annak érdekében, hogy eldönthessük, hogy a két csoport között szignifikáns eltérést mutató paraméterek közül ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány, PCT, TCT és MODS) melyik a legalkalmasabb a mortalitás előrejelzésére, ROC görbéket és a megfelelő görbe alatti területeket számoltunk a t_1, t_2, t_3 időpontokban. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány mutatkozott a legmegbízhatóbb paraméternek, (AUC=0,826), míg a trombocitaszám (AUC=0,709), a MODS (AUC=0,802) és a szérumbilirubin szintje (AUC=0,682) kevésbé szenzitív és specifikus markernek mutatkozott. A különböző cut-off pontokhoz tartozó, mortalitásra vonatkoztatott szenzitivitási, specificitási és pozitív, negatív prediktív értékeket a 3. táblázatban tüntettük fel. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arányra vonatkozó legjobb cut-off pont < 260 Hgmm-nél volt, amelynél kisebb érték 92%-os szenzitivitással és 57%-os specificitással jelezte előre a kedvezőtlen kimenetelt (3. táblázat).

3. táblázat

A PaO_2/FiO_2 a trombocita szám, MODS szám és a PCT szenzitivitás és specificitás pozitív-negatív prediktív értékei különböző cut-off pontoknál, a mortalitásra nézve

	Szenzitivitás	Specificitás	PPV	NPV
PaO_2/FiO_2				
t ₁ :220	75	70	33	94
t ₂ :260	92	57	29	97
t ₃ : 300	100	43	30	100
Trombocita (g/l)				
t ₁ :140	55	80	32	90
t ₂ :170	75	54	29	94
t ₃ :180	83	50	24	95
MODS (pont)				
t ₁ :1	92	48	24	97
t ₂ :2	83	75	34	96
t ₃ :3	42	84	33	88
PCT (ng/ml)				
t ₁ :0,5	92	9	16	100
t ₂ :2,8	83	50	26	94
t ₃ :4,4	67	71	32	93

PPV, pozitív prediktív érték; NPV, negatív prediktív érték

A többszörös logisztikus regressziós elemzés eredménye, szintén azt mutatta, hogy a PaO_2/FiO_2 arány az egyedüli paraméter, melynek szignifikáns hatása van a kimenetelre: $p=0,005$, $\exp(B)=1,017$, 95%-os Confidencia Intervallum (CI)=1,005-1,030.

4.2.3. Megbeszélés

Prospektív, leíró tanulmányunkban emelkedett gyulladáshoz köthető markereket találtunk tumor miatti nyelőcső eltávolításon átesett betegeknél. Ezen kívül a PaO_2/FiO_2 arány, a szérumban lévő PCT szint, a trombocita szám és a MODS szignifikáns különbséget mutatott a túlélők és a nem túlélők között a posztoperatív időszak első 24 órájában. MODS szignifikánsan magasabb volt a nem túlélők között a tanulmány teljes ideje alatt. A légzési elégtelenség a posztoperatív szövődmények vezető oka nyelőcső műtétek után. Mivel az infekció jeleit betegeinknél nem tapasztaltuk felmerül a posztoperatív aspiráció lehetőség. Jelen eredményeink összhangban állnak más szerzők korábbi észleléseivel, mivel súlyos légzési elégtelenség alakult ki

minden betegünkénél a nem túlélő csoportban. A ROC görbe elemzése alapján a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány bizonyult a legszenzitívebb paraméternek (92%), elfogadható specificitással (57%) a mortalitásra nézve.

4.3. Transztorakális és a transzhiatális behatolással végzett nyelőcső-reszekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban

A nyelőcsődaganatok miatt végzett reszekció, majd gyomorpótlás során, a tumor elhelyezkedése szerint leggyakrabban kétféle műtéti eljárást alkalmazunk klinikánkon. Az egyik a mellkas megnyitásával járó ((TT), a másik mellkas megnyitás nélküli (TH). Ennek ellenére nem egyértelmű, hogy a két műtéttípus közül, öt éves túlélés mellett melyik jár magasabb morbiditással és mortalitással a korai posztoperatív időszakban. Irodalmi adatok szerint a mellkas megnyitásával járó műtétek után szignifikánsan magasabb a légzési komplikációk száma egyéb operációkhoz képest.

4.3.1. Beteganyag és módszer

Prospektív, leíró klinikai tanulmány a TT és a TH behatolással végzett nyelőcső reszekciós műtétek összehasonlító vizsgálata a posztoperatív szövődményekre, illetve a klinikai és biokémiai paraméterekre, az első három posztoperatív napon. A Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyása után minden olyan beteget bevontunk a tanulmányba, akik tumor miatti nyelőcső eltávolításon estek át. A betegség klinikai progresszióját a MODS pontrendszerrel követtük. A gyulladásválasz biokémiai paramétereinek vizsgálatához preoperatívén (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd az azt követő 24, 48, 72-ik órában ($t_{24, 48, 72}$) vettünk vért. Meghatároztuk az akut fázis fehérjék közül szérumban PCT, CRP, valamint a proinflammatorikus citokinek közül a TNF- α , IL-6 szintet a műtét előtt (t_p) közvetlenül az operáció után (t_0), a második (t_1), harmadik (t_2) és a hetedik napon (t_3). M:Cr meghatározásához vizeletmintákat (kb. 10 ml-t) 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 statisztikai analízist χ^2 -próbbával és Mann-Whitney-U tesztet és Kruskal-Wallis próbbával végeztük.

4.3.2. Eredmények

Tanulmányunk alatt 50 beteget vontunk be vizsgálatainkba. A demográfiai adatokat az 1. táblázatban tüntettük fel. Valamennyi beteg túlélte a vizsgált időszakot, később azonban 16 beteg hunyt el az intenzív osztályon, mellkasi infekció talaján kialakult többszerv elégtelenségben.

1. táblázat
A betegek adatai

	Transztorakális (TT) n=22	Transzhiatális (TH) n=28	p=
Kor: (év)	54 (41-73)	60 (43-76)	NS
Nem: (férfi/nő)	16/8	22/6	NS
Műtési idő: (perc)	300 (180-720)	240 (121-420)	0,019
Túlélő/nem túlélő:	31/6	42/10	NS
SAPS II	18 (7-30)	16 (7-39)	NS

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

4.3.2.1. Szervfunkciók

A naponta meghatározott MODS pontszámok azonosak voltak mindkét csoportban a tanulmány ideje alatt (2. táblázat).

2. táblázat
MODS pontszámok a két csoportban

	Transztorakális (TT) n=22	Transzhiatális (TH) n=28	p=
ITO felvétel	2 (1-3)	2 (1-3)	NS
1. nap	2 (1-3)	1 (1-3)	NS
2. nap	2 (1-3)	1 (1-3)	NS
3. nap	2 (1-4)	3 (0-3)	NS

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

A PaO₂/FiO₂ arány a normálisnál alacsonyabb volt mindvégig, azonban a két csoport között szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk egyetlen észlelési pontban sem (1. ábra). Vizsgálatunk ideje alatt a kardiovaszkuláris, vese-, máj-, hematológiai- és neurológiai funkciót jelző értékek mindvégig normális tartományban voltak, a két betegcsoportban (3. táblázat).

3. táblázat

A szervfunkciók értékei a két csoportban

		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
Keringés (P*CVp/MAP)	TH csoport	2,5 (1-29,3)	5,8 (1-11,75)	6,99 (1-11,79)	7,99 81-
		7,39 (1-14,43)	5,66 (1-11,63)	7,45 811,76)	19,75
	TT csoport	0,18	0,69	0,18	2,51 (7-25,2)
	p				0,15
Légzés (PaO₂/FiO₂)	TH csoport	362 (182-516)	248 (108-457)	180(50-503)	217 (49-990)
	TT csoport	262 (116-586)	252 (68-610)	242 (58-520)	283 (135-
	p	0,43	0,97	0,98	427)
					0,74
Vese (szérum kreatinin)	TH csoport	70 (47-149)	73 (53-131)	75 (47-1989)	61 (43-98)
	TT csoport	64 (44-79)	65 (44-104)	59 (35-89)	56 (44-889)
	p	0,33	0,49	0,47	0,26
Máj (szérum bilirubin)	TH csoport	14,2 (5,4-38)	13,5 (7-35)	10 (5,8-75)	13 (5-82)
	TT csoport	14,2 (7-6,45)	13,4 (7-23)	10 (4,2-9,2)	14 (7-46)
	p	0,44	0,65	0,55	0,59
Vérképző rendszer (Trombocitaszám (ezer)	TH csoport	182 (99-233)	175 (94-71)	188 (16-191)	168 (80-184)
	TT csoport	182 (62-990)	180 (68-183)	180 (180-184)	178 (80-223)
	p	0,43	0,23	0,16	0,45
Neurológiai (GCS)	TH csoport	15 (13-15)	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (3-15)
	TT csoport	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (14-15)
	p	0,82	0,75	0,83	0,88

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük.

4.3.2.2. PCT, M:Cr, Proinflammatorikus citokinek

Az ismert kinetikával változott, de egyetlen mérési pontban sem észleltünk statisztikailag igazolható különbséget a két csoport között. A műtétet követő M:Cr szint, a TH csoportban szignifikánsan magasabb volt 53,15 mg/l (1,37-240) vs. 15

mg/l (3,33-21,74) $p=0,025$ (3. ábra) közvetlenül az operációt követően, de a többi mérési ponton nem találtunk különbséget a két csoport között. A legmagasabb IL-6 szintet a műtét utáni napon találtuk mindkét betegcsoportban, mely a TT csoportban szignifikánsan magasabb volt, $t_1 = TH: 116 \text{ ng/ml (37-504) vs. TT: 219 ng/ml (185-779) } p=0,04$.

4.3.3. Megbeszélés

Tanulmányunkban nem találtunk különbséget a klinikai és biokémiai paraméterek között, a közvetlen műtétet követő M:Cr valamint a műtétet követő IL-6 szint kivételével, aminek azonban nem találtunk klinikai relevanciáját a szervfunkciós paraméterek ismeretében. A torakotómiával járó operáció szignifikánsan hosszabb időt vett igénybe, ez azonban nem járt együtt nagyobb vérvesztéssel, sem a posztoperatív időszakban jelentkező szisztémás gyulladással válasz súlyosbodásával. A gyulladással járó mértékét jelző biokémiai paraméterek PCT és M:Cr, az általunk korábban leírt kinetikát mutatták mindkét csoportban. Bizonyított, hogy a PCT szint jelentősen megnő különböző, főként hasi sebészeti beavatkozások után, mikrobiológiailag igazolt bakteriális fertőzés jelenléte nélkül is. Több szerző felveti annak a lehetőségét, hogy a szervezetet ért akut inzultusra a bélnyálkahártya permeabilitása megváltozik, elősegítve ezzel a baktériumok transzlokációját a peritoneumba. A véráramba került baktériumok pedig már elindíthatják a PCT szint emelkedését hasi műtéteknél. Mivel a torakotómia jóval nagyobb szöveti traumát jelent a beteg számára, illetve, hogy a pulmonális, infekciós komplikációk száma várhatóan magasabb, feltételeztük, hogy a szérumban a PCT szint magasabb értéket ér el ebben a csoportban. A két csoport között azonban nem találtunk szignifikáns eltérést, ami arra utalhat, hogy várakozásunkkal ellentétben a torakotómia nem indít el nagyobb gyulladással választ. A M:Cr-ról kimutatták, hogy szintje jól korrelál a szöveti sérülés nagyságával. Betegeinknél, annak ellenére, hogy a TH csoportban magasabb emelkedést találtunk, hat órán belül azonban ezen érték normalizálódást tapasztaltunk. A PCT operáció utáni emelkedéséért az IL-6-ot találták felelősnek, ennek ellenére egyetlen mérési ponton nem volt különbség a két betegcsoport procalcitonin szintjében. A TNF- α szint szintén nem mutatott különbséget. A műtétet követően magasabb IL-6 szintet találtunk a TT műtéten átesett betegeknél.

4.3.4. Következtetések

A mellkas megnyitásával járó nagyobb műtéti megterhelés feltételezeten káros hatása sem a klinikai, sem a biokémiai paraméterek alapján nem volt igazolható betegeinknél a műtétet követő első három napon.

4.4. A preoperatív kemo-radio terápia hatása a posztoperatív morbiditásra, mortalitásra és a műtétet követő gyulladósos válaszra

A nyelőcsődaganatok operábilításának kiterjesztése, az esetleges RO reszekció, valamint a mikrometasztázisok csökkentése érdekében e betegek műtét előtt kemo-radio terápiaiban részesülnek, mely hatására számos klinikai tanulmány hosszabb túlélést igazolt. A kemoterápia mellékhatásai az immunszupresszió, csontvelődepresszió, leukopénia, trombocitopénia, kardio- és nefrotoxicitás. A sugárkezelésen átesett betegeknél leggyakrabban fellépő szövődmények az özofágitisz, nyelési nehézség, reflux, következményesen további súlyvesztés, anorexia. A radioterápia a periözofageális terület gyulladást okozza, mely a műtéti beavatkozást bonyolultabbá teszi. Prospektív, leíró klinikai tanulmányunk célja a kemo-radio terápia hatásának vizsgálata a posztoperatív mortalitásra, morbiditásra, valamint a műtétet követő gyulladósos válaszra.

4.4.1. Beteganyag és módszer

A Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyása után minden olyan beteget bevontunk a tanulmányba, akik daganat miatt elektív nyelőcső eltávolításon estek át. A betegeket két csoportra osztottuk. Az első csoport tagjai a műtétet megelőzően kemo-radio terápiaiban részesültek (I. csoport), míg a másik csoport tagjain előkezelés nélkül végeztek operációt (II. csoport). Vizsgálatunkba összesen 67 beteget vettünk be. Mindkét betegcsoport tagjainál meghatároztuk műtét előtt (t_0), az operáció után közvetlenül (t_u), majd a második (t_1), harmadik (t_2) valamint a hetedik (t_7) napon az albumin, összfehérje, prealbumin, retinolkötőfehérje, transferrin és limfocita szintet. A gyulladósos válasz monitorizálására ugyanezen időpontokban a prokalcitonin, CRP, IL-6, IL-8, és a TNF- α változásait hasonlítottuk össze. A szervelégtelenség meghatározására a MODS pontrendszert alkalmaztuk a műtétet követő négy napig (t_1, t_2, t_3, t_4). Az esetleges nefrotoxicitás igazolása céljából mindkét csoportban meghatároztuk a M:Cr-t a műtét előtt (t_0), közvetlen műtét után (t_u), a hatodik (t_6), a huszonnegyedik (t_{24}), a negyvennyolcadik (t_{48}) valamint a 72 órában

(t_{72}). A statisztikai analízist χ^2 -próbával és Mann-Whitney-U teszt alkalmazásával végeztük. A szignifikáns különbséget $p < 0,05$ esetén fogadtuk el.

4.4.2. Eredmények

Az 1. táblázatban a betegek adatait hasonlítottuk össze.

1. táblázat
A két csoport betegeinek adatai

	I. csoport n=23	II. csoport n=44	p
Kor (év)	54 (43-76)	60 (41-75)	0,18
Nem (Férfi/Nő)	15/8	30/14	0,96
Magasság (cm)	173 (164-176)	172 (160-180)	0,86
Testtömeg (kg)	63 (58-85)	68 (45-98)	0,67
Testtömeg index	23 (20-28)	23,5 (17-33)	0,49
Műtét ideje (perc)	300 (120-720)	240 (150-650)	0,14
SAPS 2 (felvétélkor)	14,5 (7-25)	15,5 (7-39)	0,72
ITO tartózkodás (nap)	2 (2-13)	4,5 (2-27)	0,47
Kórházi tartózkodás (nap)	21 (15-30)	20 (13-129)	0,71
Túlélés (T/NT)	19/4	35/9	NS

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

4.4.2.1. A szervfunkciók vizsgálata

Az irodalomban leírt kemo-radio terápia kedvezőtlen mellékhatásait az általunk vizsgált egyetlen szervrendszerénél sem tudtuk igazolni. Vizsgálataink eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A PaO_2/FiO_2 meghatározásánál az I. csoportban végig magasabb értékeket találtunk, mely azonban egyetlen mérési ponton sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. (1. ábra)

2. táblázat

A szervfunkciók értékei a két csoportban

		t ₁	t ₂	t ₃	t ₄
CVS (HR*CVP/MAP)	I. csoport	5,9 (1,31-14,52)	6,3 (1,44-12,32)	7,08 (1,3-12,23)	5 (1,3-25,22)
	II. csoport	3,24 (2,15-29,33)	5,67 (1,2-15,74)	7,2 (1,1-21)	8,2 (1,5-19,95)
	P	0,36	0,63	0,83	0,27
Légzés (PaO₂/FiO₂ arány)	I. csoport	232 (72-566)	281 (68-416)	270 (80-503)	263 (114-399)
	II. csoport	210 (72-578)	260 (180-610)	192 (50-520)	242 (49-590)
	P	0,18	0,23	0,15	0,59
Vese (kreatinin)	I. csoport	64 (44-85)	64 (41-135)	58 (38-98)	57 (41-98)
	II. csoport	75 (44-109)	79 (50-162)	75 (37-113)	63 (43-132)
	P	0,62	0,39	0,42	0,25
Máj (bilirubin)	I. csoport	18 (18-46)	16 (9-25)	13 (4-50)	13 (5-29)
	II. csoport	12 (3-38)	11 (7-37)	10 (5-72)	10 (5-82)
	P	0,08	0,52	0,44	0,99
Vérképző rendszer (trombocita)	I. csoport	182 (62-192)	157 (68-183)	127 (65-185)	130 (80-138)
	II. csoport	166 (75-2339)	165 (97-241)	200 (107-291)	194 (64-148)
	P	0,98	0,55	0,77	0,72
Neurológiai (GCS)	I. csoport	15 (13-15)	15 (14-15)	15 (11-15)	15 (14-15)
	II. csoport	15 (12-15)	15 (13-15)	15 (3-15)	15 (3-15)
	P	0,92	0,97	0,51	0,86

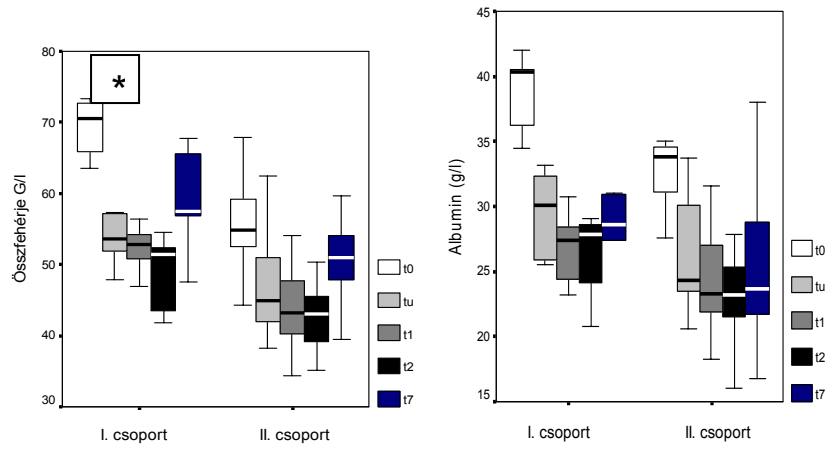
Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük.

4.4.2.2. Mikroalbuminúria, Összfehérje, albumin, prealbumin, retinolkötő fehérje, limfocita, transzferrin

A M:Cr. mindkét csoportnál az operációt követően hasonló kinetikát mutatott, a két csoport között nem találtunk különbséget. Se összfehérje, albumin RBP, és prealbumin változásait a 2. ábrán foglaltuk össze. A II. csoportban magasabb limfocita számot mértünk, mint az I. csoportban, de a két csoport között statisztikailag igazolható különbséget csak a hetedik napon találtunk, ahol a limfocita szám magasabb volt, mint az I. csoportban (p=0,03) A szérum transzferrin szintnél egyetlen mérési ponton sem találtunk eltérést.

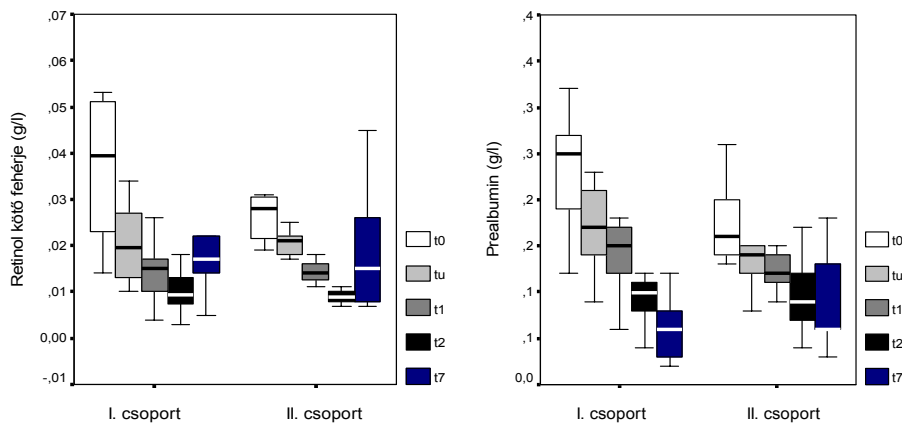
1. ábra

Az összfehérje és albumin változása a két csoportban



2. ábra

A RBP és prealbumin változása a két csoportban (g/l)



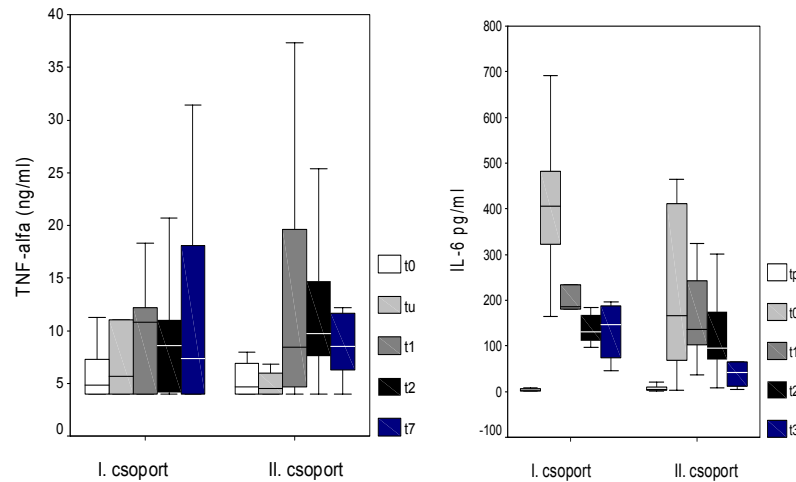
Az adatokat „box-plot” formájában ábráztuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-teszttel ellenőriztük.

4.4.2.3. A gyulladásos válasz paraméterei: CRP, PCT, IL-6, TNF- α

A két csoport között egyetlen mérési ponton sem találtunk statisztikailag igazolható különbséget a CRP és a PCT-nél. Az I. csoportban az összes mérési időpontban IL-6 esetén magasabb értéket találtunk, de ez nem volt statisztikailag igazolható eltérés. A TNF- α mérésénél a két csoport között nem volt különbség.

6. ábra

TNF- α (ng/ml) és az IL-6 (pg/ml) változásai a két csoportban



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

4.4.3. Megbeszélés

A kombinált kemo-radio terápia és műtéti beavatkozás effektivitásával a hosszú távú túlélésre számos randomizált klinikai tanulmány áll rendelkezésünkre, de e kezelés közvetlen hatásáról a posztoperatív morbiditásra, mortalitásra kevés vizsgálatot ismerünk. Korábbi vizsgálatok az előkezelt betegeknél 5-18%-os halálozást találtak, amíg a kizárólag sebészi beavatkozáson átesett betegeknél, ez a szám 8,6%. A magasabb halálozás okaként a műtét előtti kemoterápia miatt kialakuló immunszuppressziót, csontvelődepressziót, valamint a betegek tápláltsági állapotának további romlását tartja felelősnek. A radioterápia mellékhatásaként ismert lokális ödéma, gyulladás, fibrózis nehezebb műtéti szituáció elé állíthatja a beavatkozást végző sebészt, mely nagyobb vérzéssel és a műtéti beavatkozás idejének meghosszabbodásával járhat. Ennek ellenére azon betegeknél, akik kemo-radio terápiaiban részesültek, tanulmányunkban nem tapasztaltuk a műtéti idő meghosszabbodását, sem a magasabb transfúziós igényt. A kemo-radio terápia nem rontotta a műtét utáni halálozást, sőt az I. csoportban magasabb posztoperatív túlélést találtunk, de, valószínűleg az alacsony betegszám miatt, itt statisztikailag igazolható eredményt nem találtunk. A szervfunkciók vizsgálatánál a kemoterápia ismert mellékhatásait nem tapasztaltuk. Betegek tápláltsági állapotát felmérő

vizsgálataink műtét előtt minden pontban magasabbak voltak az I. csoportnál, bár statisztikailag igazolható különbséget csak az összfehérje szintnél találtunk. A magasabb tápláltsági paraméterek pontos oka nem ismert, valószínű, hogy a betegek tumorának nagysága a kemo-radio terápia hatására csökkent, ezáltal a táplálékfelvételük javult.

4.4.4. Következtetések

Vizsgálataink alapján a preoperatív kemo-radio terápia nem befolyásolta a közvetlen posztoperatív morbiditást, szervfunkciót. A mortalitásban bár statisztikailag nem volt szignifikáns különbség, az I. csoportban magasabb volt a túlélő betegek száma, melynek oka lehet e betegek táplálék felvételének javulása a műtét előtt, mely miatt fizikailag jobb állapotban kerültek operációra. A műtétet követő gyulladásos válasz nem mutatta a kemo-radio terápia immunszuppresszív mellékhatásait.

4.5. Profilaktikus N-acetilcisztein kezelés hatása a posztoperatív szerv-diszfunkcióra és gyulladásos markerek szintjére tumor miatt végzett nyelőcső eltávolítást követően

A műtétet követő MOF patomechanizmusában fontos szerepet tulajdonítanak a szervezet oxidáns-antioxidáns egyensúly felborulásának. Az irodalom felvetette, hogy az endogén antioxidánsokéhoz hasonló hatás érhető el exogén gyökcsapdák alkalmazásával is. Ezek közül talán legtöbbet vizsgált vegyület a NAC, mely az L-cisztein aminosav derivátuma.

4.5.1. Beteganyag és módszerek

Prospektív, randomizált, kettősvak klinikai tanulmány, a profilaktikus NAC kezelés hatásának vizsgálata nyelőcső reszekciót követően kialakult gyulladásos reakcióra, szervfunkcióra a korai posztoperatív szakban. A betegek klinikai progresszióját MODS pontrendszerrel követtük nyomon, az ITO-ra való felvételkor, majd az ezt követő három napon (t_0, t_1, t_2, t_3). Blokk randomizációt követően a betegek egyik csoportja 150 mg/ttkg–intravénás bólust injekciót követően 12 mg/kg/h NAC-t kaptak (NAC csoport) folyamatos 5% dextróz infúzióban a műtét ideje alatt, míg a másik csoport (Kontroll csoport) ugyanezen mennyiségű placebót, mely 5% dextróz volt. A szérumszám- és vérkémiai értékek ellenőrzéséhez 5 ml artériás vért vettünk

preoperatíven (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd az azt követő 24, 48, 72-ik órában (t_{24} , t_{48} , t_{72}).

4.5.2. Eredmények

Blokk randomizációt követően 23 beteg került az NAC kezelt és 22 a placebo csoportba. A két csoport betegeinek adatait az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat

Az NAC és Placebo csoport betegeinek adatai

	NAC n=23	Placebo n=22	p
Kor (év)	57 (41-76)	55 (43-76)	0,88
Nem (Férfi/Nő)	15/8	17/5	0,96
Műtét ideje (perc)	240 (150-300)	240 (120-720)	0,5
SAPS 2 (felvételnél)	15 (7-30)	15 (7-39)	0,66
ITO tartózkodás (nap)	4 (1-27)	4 (2-21)	0,13
Túlélés (T/NT)	18/5	17/4	0,71

Adatainkat mint medián (interkvartilis tartomány) közöljük. Statisztikai analízishez Mann–Whitney U tesztet, illetve Khi négyzet próbát használtunk.

2. táblázat

Az NAC és placebo csoport betegeinek MODS értékei

	NAC	Placebo	p
t_0	3 (1-4)	2,5 (1-4)	0,42
t_1	2 (1-5)	2,5 (1-5)	0,93
t_2	2 (2-8)	2,5 (1-3)	0,92
t_3	2 (1-5)	2 (1-8)	0,66

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

A PaO_2/FiO_2 arány a normál tartományban volt a t_0 és t_1 időpontokban mindkét csoportban [t_0 medián: 224 interkvartilis tartomány: (116–578) Hgmm vs. 270 (78–525) Hgmm $p=0,31$; $t_1= 271$ (108–610) vs. 250 (68–467) Hgmm $p=0,72$, NAC vs. placebo majd a t_2 időpontban enyhe, de nem szignifikáns csökkenés mutatkozott a kiindulási értékekhez képest, végül a t_3 időpontra visszatért a normál tartományba [t_2 :

212 Hgmm (50–520) vs. 188 (80–320) Hgmm $p=0,43$; t_3 : 295 (49–427) vs. 258 (138–990) Hgmm $p=0,98$, placebo vs. NAC] (1. ábra). Vizsgálatunk ideje alatt a kardiovaszkuláris, vese-, máj-, hematológiai és neurológiai funkcióit jelző értékek mindvégig normális tartományban voltak a kezelt és nem kezelt csoportban egyaránt. Szignifikánsan alacsonyabb CRP szintet mértünk azonban a t_0 időpontban az NAC csoport betegeinél (t_0 : medián: 1,85 mg/l interquartilis tartomány: (1–55,6) vs. 9 mg/l (1–284) $p=0,021$).

4.5.3. Megbeszélés

Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunkban azt találtuk, hogy a profilaktikusan alkalmazott NAC-kezelés nem volt hatással a posztoperatív szervdiszfunkcióra, nem okozott változást a PCT és a M:Cr vonatkozásában, azonban szignifikánsan alacsonyabb CRP szinteket észleltünk a kezelt csoportban a műtétet követően. Feltételeztük hogy exogén antioxidánsok, mint pl. az NAC, az endogén rendszerekhez hasonló védelmet nyújthatnak a szabadgyökök okozta károsodással szemben. Korábbi tanulmányok egy heterogén intenzív osztályos populációban szintén azt mutatták, hogy a korai (kórházba kerüléstől számított 24 órán belüli) NAC-kezelés kedvezően befolyásolhatja a mortalitást. Ezen előzetes eredményekre támaszkodva célunk a rövidtávú NAC-kezelés profilaktikus alkalmazásának vizsgálata volt nyelőcső eltávolításon átesett betegekben. Jelen tanulmányunkban a PCT-szint nem különbözött szignifikánsan a két csoportnál. Feltételezhető, hogy az NAC fő hatását a májban fejt ki. Az egyik magyarázat szerint lehetséges, hogy a PCT termelődése esetleg más szervekhez kapcsolatosan történik, így az NAC nincs hatással a folyamatra. A másik lehetőség szerint az NAC nem képes befolyásolni a szervezet sebészi beavatkozásra adott gyulladásos válaszát. Tanulmányunkban a NAC-csoportnál szignifikánsan alacsonyabb volt a CRP-szint közvetlenül a műtétet követően. Ennek oka lehet esetleg, hogy a CRP-t a máj termeli, és az irodalom leírta NAC-kezelés kedvező hatását a hepatocelluláris oxigenizációra és keringésre. Az M:Cr kinetikája az eddig általunk ismertett módon változott mindkét csoportban. Nem észleltük az NAC-kezelés mások által leírt kedvező hatását sem a respiratórikus, sem a kardiális, sem a májfunkciós értékek tekintetében.

4.5.4 Következtetések

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. Ezen eredmények az NAC rutinszerű alkalmazását nyelőcső műtéteknél nem támasztják alá.

4.6. Glutamin szupplementáció hatása nyelőcsőreszekált betegeknél

A glutamin az emberi szervezet extra és intracelluláris kompartmentjeiben leggyakrabban előforduló aminosav. teszi ki Zhu-Ming Jiang és mtsai 2004-ben egy metaanalízisükben a glutamindipeptidek alkalmazása kifejezetten hasznos, hatására a posztoperatív fertőzőes szövődmények számának csökkenését, a kórházi kezelési idő rövidülését, emellett a kezelési költségek redukcióját találták.

4.6.1. Betegek és módszer

Prospektív, randomizált, klinikai tanulmányunk célja az exogén preventív, glutamin hatásának vizsgálata a nyelőcső-eltávolításon átesett betegeknél a posztoperatív szövődményekre és a műtétet követő gyulladáshoz való válaszra. A Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyása után minden olyan beteget bevontunk a tanulmányba, akik elektív nyelőcső-eltávolításon estek át. A betegeket borítékos blokk randomizációt követően két csoportra osztottuk. A Glutamin csoport tagjai (Gl. csop.) a műtét előtt három napig, majd az operációt követően hét napig 0,5 g/ttkg glutamint kaptak 6 óra alatt folyamatos infúzió formájában, míg a Kontroll csoport (K. csop.) betegei placebót. A két csoport a műtétet követően ugyanabban a táplálás terápiaiban részesült. Az enterális táplálás mellett a betegek kiegészítő parenterális táplálásban nem részesültek. A vizsgálat végpontja az ITO-ról való kiadás illetve a műtétet követő hetedik nap volt. A betegek klinikai progresszióját, a MODS pontrendszerrel figyeltük. Mindkét betegcsoport tagjainál meghatároztuk az operáció előtt (t_0), a műtét után közvetlenül (t_u), a posztoperatív első (t_1), a második (t_2) és a hetedik napon (t_7) az összfehérje, albumin, prealbumin, RBP, CRP, PCT, limfocita, IL-6, IL-8, TNF- α , szérumszintjét, valamint a t_0 és t_7 időpontokban a koleszterin és triglicerid szintet. A statisztikai analízist χ^2 -próbával és Mann-Whitney-U teszttel végeztük. A szignifikáns különbséget $p < 0,05$ esetén fogadtuk el.

4.6.2. Eredmények

A betegek adatait az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat
A betegek adatai

	Glutamin csoport n=15	Kontroll csoport n=20	P
Kor: (év)	56 (48-64)	58 (44-75)	NS
Nem: (férfi/nő)	8/5	12/8	NS
Műtéti idő: (perc)	310 (150-360)	330 (180-420)	NS
Magasság (cm)	174 (160-176)	173 (165-180)	NS
Testsúly (kg)	63 (45-95)	68 (44-98)	NS
BMI	23,5 (17-33)	23 (18-33)	NS
Túlélő/nem túlélő:	12/3	15/5	NS
SAPS II	16 (7-42)	17 (7-35)	NS

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

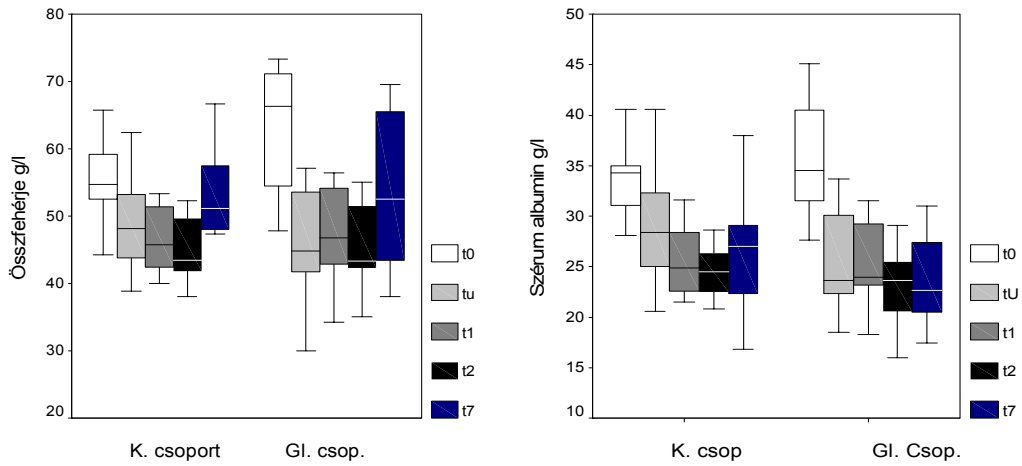
4.6.2.1. A glutamin hatása a tápláltsági állapot biokémiai paramétereire

4.6.2.1.1. Szérum összfehérje, Albumin, Prealbumin, Retinolkötő fehérje

Mindkét betegcsoportban a szérum összfehérjealbumin, RBP, prealbumin változása hasonló kinetikát mutatott (l. 1-2. ábra).

1. ábra

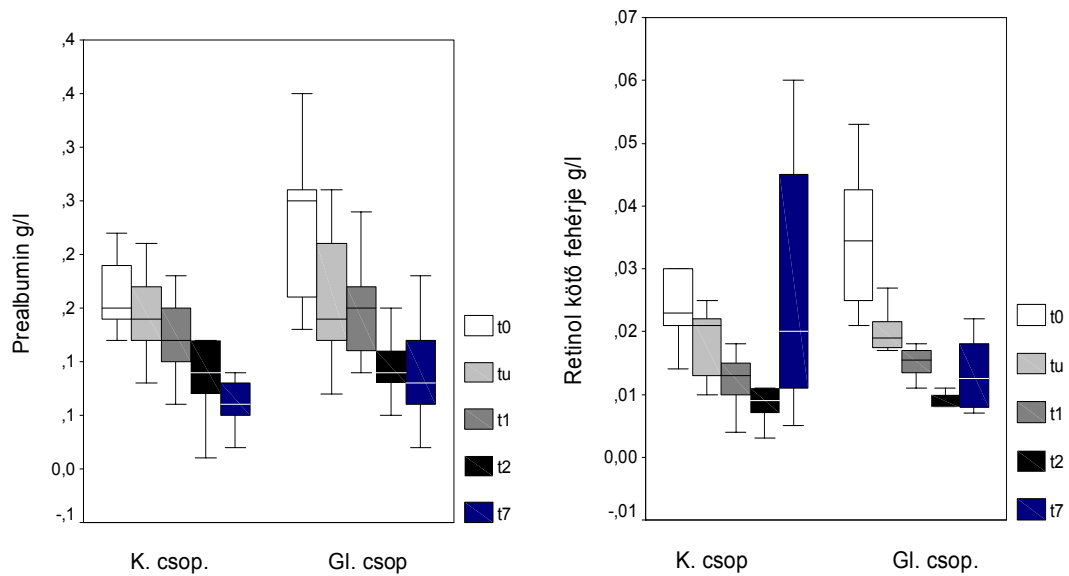
A szérum összfehérje és albumin változása



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

2. ábra

A prealbumin és a retinolkötő fehérje változásai



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

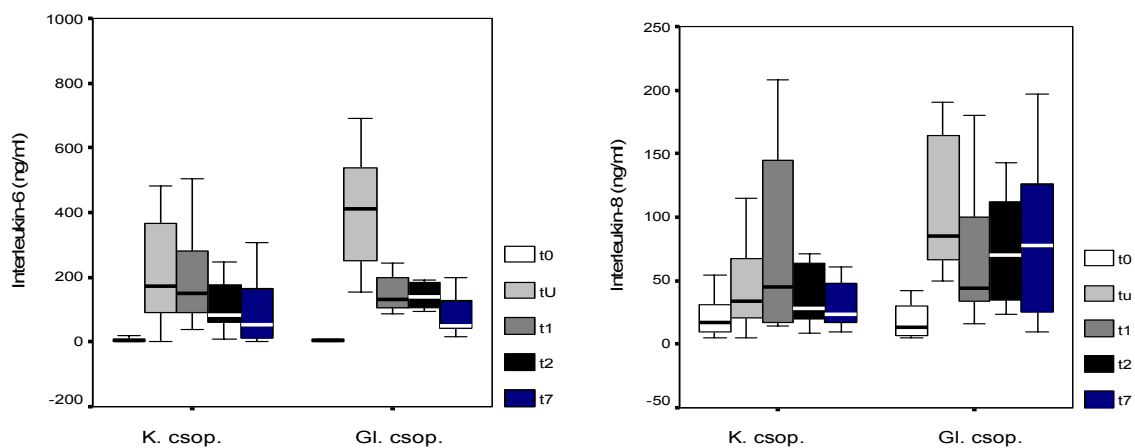
4.6.2.2. A glutamin hatása a műtétet követő gyulladásos válaszra

4.6.2.2.1. Tumor nekrosis faktor alfa, Interleukin-6, Interleukin-8

Mindkét csoportban a műtétet követő napon kezdett emelkedni fokozatosan a hetedik napig, ahol értéke a normál érték kétszeresét érte el, különbséget nem találtunk egyetlen mérési ponton sem. (K. csop.: t_0 : $4,15 \pm 3,23$ (ng/ml) vs. Gl. csop.: $6,44 \pm 1,54$ (ng/ml) $p=0,29$, t_u : $4,22 \pm 2,11$ (ng/ml) vs. $4,82 \pm 20,38$ $p=0,39$, t_1 : $9,55 \pm 11,08$ (ng/ml) vs. $8,34 \pm 6,07$ (ng/ml) $p=0,99$, t_2 : $9,00 \pm 6,26$ (ng/ml) vs. $8,36 \pm 5,43$ (ng/ml) $p=0,89$, t_7 : $9,04 \pm 6,26$ (ng/ml) vs. $8,33 \pm 5,43$ (ng/ml) $p=0,97$). Az IL-6 és az IL-8 Változásait a 4. ábra mutatja.

4. ábra

Az interleukin-6 és interleukin-8 változása



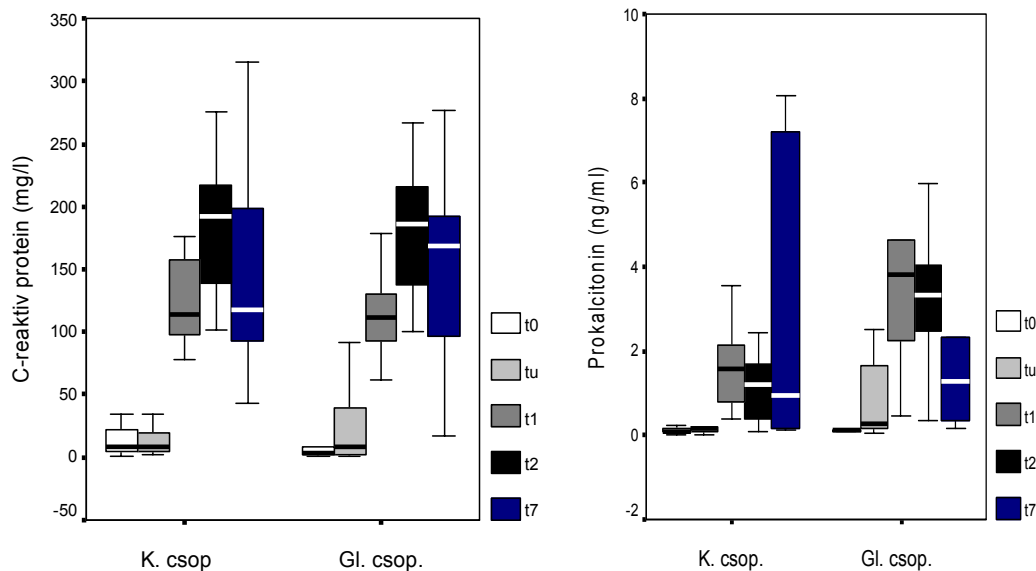
Az adatokat „box-plot” formájában ábrázoltuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-teszttel ellenőriztük.

4.6.2.2.2. CRP és PCT

Egyetlen mérési ponton sem találtunk statisztikailag igazolható különbséget a két csoport között (5. ábra)

5. ábra

A C-reaktív protein és prokalcitonin változása



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

4.6.3. Megbeszélés

A kiterjesztett sebészi beavatkozások glutamindeplációhoz vezetnek, mely miatt olyan súlyos posztoperatív komplikációk alakulhatnak ki, mint az infekció, sebgyógyulási zavarok, csökkent immunválasz és az intesztinális permeabilitás megnövekedése, mely a baktériumok transzlokációja miatt többszervi elégtelenséghez vezethet. Az eddigi tanulmányok a glutamin adásának jótékony hatásáról számoltak be sebészeti beteganyagban, de a vizsgálatok során kizárólag teljes parenterális táplálás mellett alkalmazták. Vizsgálatunkban jejunosztómán keresztüli enterális táplálást alkalmaztunk, melyet intravénás glutamin adásával egészítettünk ki. A szervfunkciókat a MODS pontrendszerrel vizsgáltuk, de nem találtunk eltérést a két betegcsoport között. A proinflammatorikus citokinek közül vizsgált IL-6, IL-8 és TNF- α , melyek a műtéti stressz legismertebb biomarkerei, és

felszabadulásukat meghatározza az operáció ideje, kiterjesztettsége, nem mutatott különbséget a két csoport között. Tanulmányunk alapján a glutamin adásának nincs hatása a vér mononukleáris sejtjeinek IL-6 és TNF- α felszabadulására. Az IL-6 központi szerepet játszik a hepatociták akut fázis fehérjéinek szintézisének indításában, de az általunk vizsgált CRP és PCT szintben nem találtunk statisztikailag igazolható eltérést.

4.6.4. Következtetések

Vizsgálatunk alapján az általunk alkalmazott glutamin szupplementáció nem befolyásolta a betegek morbiditását, mortalitását, a műtétet követő gyulladós választ. Ennek oka ismeretlen, elképzelhető, hogy a glutamin enterális táplálással kiegészítve elveszti hatékonyságát, esetleg a szervezet, mint energiaforrást elégeti. Lehetséges, hogy a glutamin adásának idejét, illetve adagját az irodalom által ajánlottal szemben emelni kell, esetleg 24 órás folyamatos infúzió formájában, ennek bizonyítására további vizsgálatok szükségesek.

5. Eredmények összefoglalása

5.1. A tumor miatt végzett nyelőcsőműtéteken átesett betegek súlyosan alultápláltak, mely az irodalom szerint a posztoperatív szövődmények emelkedéséhez vezet. Tanulmányunkban a nyelőcsődaganatos betegek preoperatív tápláltsági állapotának felmérése nem mutatott semmilyen összefüggést a posztoperatív morbiditással és mortalitással kapcsolatban.

5.2. A légzési diszfunkció a posztoperatív komplikációk korai jele és vezető oka. A PaO₂/FiO₂ arány a túlélők és nem túlélők pontos elkülönítését tette lehetővé. Eredményeink alapján azok a betegek, akiknél az első posztoperatív napon a PaO₂/FiO₂ arány kevesebb mint 260 Hgmm, sokkal szigorúbb megfigyelést és agresszívabb terápiát igényelnek. A PaO₂/FiO₂ arány meghatározása egyszerű és szenzitív módszernek tűnik a kimenetel előre jelzésére a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában. A szérum PCT-szint rutinszerű monitorizálása kiterjedt hasi műtétek után ígéretesnek tűnik, de további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy milyen szerepet játszik a gyulladós folyamatokban és milyen többlet ismeretet tud nyújtani a klinikus döntéséhez.

5.3. Klinikánkon nyelőcső reszekciós műtét esetén leggyakrabban két fajta műtéti eljárás alkalmazunk, a mellkas megnyitásával járó TT műtétet, valamint a mellkas megnyitás nélküli TH beavatkozást. A mellkas megnyitásával járó nagyobb műtéti megterhelés, hosszabb operációs idő, nagyobb vérvesztés feltételezetten káros hatása sem a klinikai, sem a biokémiai paraméterek alapján nem volt igazolható betegeinknél a műtétet követően. A két csoportban észlelt hasonló posztoperatív mortalitás és morbiditás alapján úgy tűnik, hogy mindkét műtéttípus egyforma rizikójú beavatkozás.

5.4. A nyelőcső daganatok operabilitásának kiterjesztése, a mikrometasztázisok csökkentése érdekében, az előrehaladott stádiumú betegek műtét előtt kemo-radio terápiában részesülnek, mely hatására számos klinikai tanulmány magasabb hosszú távú túlélést igazolt. Vizsgálataink alapján a preoperatív kemo-radioterápia nem befolyásolta a közvetlen posztoperatív morbiditást, szervfunkciót. A mortalitás bár statisztikailag nem volt szignifikáns, de a kemo-radioterápiában részesült betegeknél magasabb volt a posztoperatív túlélők száma. Ennek oka lehet a betegek táplálék felvételének javulása a műtét előtt, mely a betegek egyes tápláltsági paramétereinek javulásában volt észlelhető, mely miatt fizikailag jobb állapotban kerültek az operációra. A műtétet követő gyulladással válaszolt nem mutatta a kemo-radio terápia immunszuppresszív mellékhatásait.

5.5. Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunkban az exogén bevitt profilaktikus gyökcsapda az N-acetilszisztein hatását vizsgáltuk a posztoperatív morbiditásra, mortalitásra. Eredményeink azt mutatták, hogy az alacsonyabb szérumszintű CRP-szinteket kivéve az NAC-profilaxis – összevetve a placebóval – a többi vizsgált klinikai és biokémiai paraméterrel illetően nem mutatott statisztikailag kimutatható hatást a morbiditásra, mortalitásra és a műtétet követő gyulladással válaszra. A fenti eredmények az NAC rutinszerű alkalmazását nyelőcsődaganat műtétje előtt nem támasztják alá.

5.6. Prospektív, randomizált klinikai tanulmányunk célja a nyelőcsődaganat miatt reszekción átesett betegek preventív glutamin adásának vizsgálata volt, a posztoperatív szövődményekre, valamint a műtétet követő gyulladással válaszra. Vizsgálatunk alapján a preventív glutamin adásának nincs hatása a műtétet követő morbiditásra és mortalitásra, ezért rutinszerű adása tanulmányunk alapján nem indokolt.

Publikációk és előadások listája

1. A Phd témaköréhez kapcsolódó publikációk 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. *Aneszt Int Ter* (2003) 39-46.
2. Szakmány T., **Márton S.**, Molnár Zs.:Procalcitonin és PaO₂/FiO₂ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában.*Magy Seb* (2002) 55:16-23.
3. 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.
4. Szakmány T., **Márton S.**, Molnár 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* (2003) Jun;31(3):267-71.
IF: 0,843
5. 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.
6. **S. Márton**, T. Szakmány, A. Papp, L. Cseke, P.O. Horváth,:Does thoracotomy compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy?*Diseases of oesophagus Volume18 Number3* (2005) 155-159.
IF: 0,984
7. **Márton S.**, Parenterális táplálás aktuális kérdései *Új diétetika 2003/4*.
8. **Márton S.**, Ittész B., Szabó K., Tóth I., Bogár L., Molnár V., Kanizsai P., Garai J., Kőszegi T.:Makrofág migráció inhibitor faktor (MIF) kinetikájának összehasonlító vizsgálata daganat miatt végzett bélrezekciót valamint májrezekciót követően. *Aneszt Int Ter* (2005) 35:2005 26-33.
9. Horvath OP., Pavlovics G., Cseke L., **Marton S.**, Battyani I.: Reconstruction after emergency esophageal and gastric surgery for corrosive injury. *Magy Seb.* (2005) Dec;58(6):363-7.

10. **Márton S**: Perioperatív táplálás terápia *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 36. évfolyam 2. szám 27-31 (Felkért referátum)

11. L. Bogar, Z. Molnar, P. Tarsoly, P. Kenyeres, **S. Marton**: Serum procalcitonin level and leukocyte antisedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after esophageal tumour resection. *Crit Care* (2006) (10) R110.

IF:2,93

2. A Phd témaköréhez kapcsolódó absztraktok listája

1. **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.

2. 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.

3. Tóth I., Szakmány T., **Márton S.**, Molnár Zs.: N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladásszerű reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után. *Aneszt Int Ter* (2002); 32 Suppl. 2: 26.

4. 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.

5. 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.

IF: 2,098

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

IF: 2,041

7. A. Papp., L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, **S. Márton**, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer—are upper third tumours more responsive.*Diseases of the esophagus* (2004) *Volume 17 Suppl1.A:41*.

IF: 0,984

8. **Márton S.**, Ittész B. Szabó K., Bogár L., Molnár V., Garai J., Kőszeg T.: Makrofág migráció inhibítor faktor (MIF) vizsgálata kiterjesztett hasi műtéteket követően.*Aneszt Int Ter* (2004); Suppl.

9. Papp A., Cseke I., Varga G., Kalmár K., **Márton S.**, Horváth G., Horváth Ö.P.: Rosszindulatu nyelőcső daganatok miatt végzett rezekciók klinikánk anyagában *Magyar Sebészet* 57, 184.

10. A. Papp, L. Cseke, G. Varga, G. Horváth, **S. Márton**, O.P. Horváth.: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive.*Eur J Surg Oncol* (2004) 30(2).

IF: 1,865

11. Batai I., **Marton S.**, Batai R., Kerényi M.: Single dose intravenous cephalosporin prophylaxis rapidly reduces normal skin flora.*Eur J Anaesthesiology* (2004) 21: 137.

IF: 1,156

12. **Marton S.**, Molnar V., Tóth I, Ittész B., Kanizsai P., Garai J., Kőszegi T., Bogár L.: Comparative analysis of the kinetics inflammatory markers.*Intensive Care Medicine* Volume 31 Supplement 1 2005, S114.

13. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Gyulladásos válasz összehasonlító vizsgálata nyelőcső reszekciót, valamint kiterjesztett hasi műtétet követően.*Aneszteziológiai és Intenzív Terápia* 35 évfolyam 2005/2 Supplementum E13.

14. **Márton S.**, Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Műtét előtt emelkedett C-reaktív protein szint hatásának vizsgálata nyelőcsőreszekciót követően.*Aneszteziológiai és Intenzív Terápia* 35 évfolyam 2005/2 Supplementum E14.

15. **S Márton.**, V. Juhász, L. Bogár, A. Papp, L. Cseke, T. Kőszegi.: Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. *Diseases of oesophagus* Supplementum 175/74.

IF: 0,984

16. L. Cseke, A. Papp, G. Varga, **S Márton**, E. Kálmán, OP. Horvath: Does Telescopic Esophagostomy Prevent Reflux After Esophagectomy for Cancer. *Diseases of oesophagus Supplementum* 174/74.

IF: 0,984

17. A. Papp, L. Cseke, G. Varga, O. Esik, **S. Márton**, L. Pótó, OP. Horvath: Upper Thirds Esophageal Cancers Has Superior Sensitivity To Chemo-radiotherapy Than Mid Third Tumors – A New Prognostic Point of View. *Diseases of oesophagus Supplementum* 176/74.

IF: 0,984

18. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Preoperatív kemo-radio terápia hatása daganat miatt nyelőcső eltávolításon átesett betegnél

Aneszteziológiai és Intenzív Terápia 36 évfolyam 2006/1 Supplementum P22.

19. Juhász V., **Márton S.**, Tóth I., Bogár L. B., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Daganat miatt nyelőcső eltávolításon átesett betegek posztoperatív mortalitásának vizsgálata. *Aneszteziológiai és Intenzív Terápia* 36 évfolyam (2006/1) Supplementum P21

20. Cseke L., Papp A., Varga G., **Márton S.**, Kálmán E., Horváth Ó. P.: Reflux vizsgálata nyelőcső anasztomózisok esetén. *Magyar Sebészet* Volume 59, August (2006) 218-219.

21. Juhász V., **Márton S.**, Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Horváth Ó. P., Kőszegi T.: Daganat miatt nyelőcsőreszekción átesett betegek műtét utáni mortalitásának vizsgálata *Magyar Sebészet* Volume 59, (2006) 242-243.

22. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Cseke L., Kőszegi T.: Nyelőcső tumoros betegeknél a kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív mortalitást? *Magyar Sebészet* Volume 59, August (2006) 268-269.

23. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Cseke L., Kőszegi T.: A tápláltsági állapot biokémiai paraméterei előrejelzik-e a posztoperatív mortalitást, daganat miatt végzett nyelőcső reszekciót követően? *Magyar Sebészet* Volume 59, August (2006) 269.

24. Papp A., Cseke L., Horváth G., Varga G., **Márton S.**, Pótó L., Esik O., Horváth Ó. P.: A perioperatív kemo-radioterápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákok kezelésében. *Magyar Sebészet* Volume 59, August (2006) 281-282.

25. Juhász V., **Márton S.**, Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.:Examination of postoperative mortality in tumour patients after eosophagectomy. *Intensive Care Medicine* Volume 32 Supplement 1 September 2006. S46.

IF: 3,724

26. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.:Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. *Intensive Care Medicine* Volume 32 Supplement 1 September (2006) S46.

IF: 3,724

27. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.:Comparison of inflammatory response after oesophagectomy and extensive abdominal surgery. *Intensive Care Medicine* Volume 32 Supplement 1 September (2006) S46

IF: 3,724

28. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.:Glutamin adásának vizsgálata a műtét utáni gyulladásos válaszra tumor miatt végzett nyelőcsőrezekciót követően. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 37 évfolyam Supplementum 1. szám,2007.7-8.

A Phd témaköréhez kapcsolódó előadások listája

1. **S. Márton**, Zs. Molnár: Thoracotomy or laparatomy

21 st Annual Meeting of the European Academy of Anaesthesiology August 26-28, 1999. Budapest.

2. **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.*

3. **Márton S.**, Szakmány T., Molnár Zs., Cseke L., Papp. A, Bogár L. Thoracotomiával és thoracotomia nélkül végzett nyelőcsőrezekciós műtétek hatásának vizsgálata a korai posztoperatív szakban.*Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1.*

4. 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)*

5. 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)*
6. Szakmány T., **Márton S.**, Molnár Zs.:Klinikai és biokémiai paraméterek a mortalitás előrejelzésében a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában.*Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1. (az előadás a konferencia Fődíját nyerte).*
7. Tóth I., Szakmány T., **Márton S.**, Molnár Zs.:N-acetylcystein (NAC) profilaxis gyulladásoos reakciókra kifejtett hatása kiterjedt hasi műtétek után.*Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság 31. éves Kongresszusa, Siófok 2002. május 29-június 1.*
8. Szakmany T., **Marton S.**, Koszegi T., Molnar 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 Poszter szekciójának fődíját nyerte).*
9. T Szakmany., **S Marton.**, Z Molnar.:Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on organ dysfunction following major surgery.*15th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, Barcelona, 2002. szeptember 29-október 2.*
10. **Márton S.**, Iltzés B., Szabó K., Bogár L., Molnár V., Garai J., Kőszegi T.: Makrofág migráció inhibitor faktor (MIF) kinetikájának vizsgálata kiterjesztett hasi műtéteket követően.*Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXII. Kongresszusa Eger, 2004.május 26-29.*
11. A. Papp, L. Cseke, G. Varga, K. Kalmár, G. Horváth, **S .Márton**, O.P. Horváth: Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer – are upper third tumours more responsive.*IX world congress of the International Society for Diseases of the Esophagus Madrid 27-29 May 2004.*
12. **Marton S.**, Molnar V., Tóth I., Iltzés B., Kanizsai P., Garai J., Kőszegi T., Gogár L.:Comparative analysis of the kinetics inflammatory markers.*European Society of Intensive Care Medicine 18th Annual Congress Amsterdam, Netherlands 25-28 September 2005.*

13. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Gyulladásos válasz összehasonlító vizsgálata nyelőcső reszekciót, valamint kiterjesztett hasi műtétet követően. *Magyar Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Társaság 33. Nemzeti Kongresszusa és 5. Duna kongresszus 2005* (Az előadás a kongresszus fődíját nyerte).
14. **Márton S.**, Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Műtét előtt emelkedett C-reaktív protein szint hatásának vizsgálata nyelőcsőreszekciót követően *Magyar Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Társaság 33. Nemzeti Kongresszusa és 5. Duna kongresszus 2005.*
15. **S Márton.**, V Juhász., L. Bogár, A. Papp, L. Cseke, T Kőszegi.: Perioperative Monitoring Of C-Reactive Protein in Patients with Oesophageal Tumour Resection. *10th World Congress Of The International Society For Diseases Of The Esophagus Adelaide Convention Centre, South Australia February 22-25 2006.*
16. L. Cseke, A. Papp, G. Varga, **S. Márton**, E. Kálmán, OP. Horvath: Does Telescopic Esophagogastrostomy Prevent Reflux After Esophagectomy for Cancer. *10th World Congress Of The International Society For Diseases Of The Esophagus Adelaide Convention Centre, South Australia February 22-25 2006.*
17. A. Papp, L. Cseke, G. Varga, O. Esik, **S. Márton**, L. Pótyó, OP. Horvath: Upper Thirds Esophageal Cancers Has Superior Sensitivity To Chemo-radiotherapy Than Mid Third Tumors—A New Prognostic Point of View. *10th World Congress Of The International Society For Diseases Of The Esophagus Adelaide Convention Centre, South Australia February 22-25 2006.*
18. **dr. Márton Sándor**, dr. Juhász Vera, dr. Tóth Ildikó, dr. Bogár Lajos, dr. Papp András, dr. Cseke László, dr. Kőszegi Tamás XXXIV, Kongresszusa: Preoperatív kemo-radio terápia hatása daganat miatt nyelőcső eltávolításon átesett betegeknél. *MAITT Szeged 2006. 05.18-22.*
19. dr. Juhász Vera, **dr. Márton Sándor**, dr. Tóth Ildikó, dr. Bogár Lajos, dr. Papp András, dr. Cseke László, dr. Kőszegi Tamás: Daganat miatt nyelőcső eltávolításon átesett betegek posztoperatív mortalitásának vizsgálata. *MAITT XXXIV, Kongresszusa Szeged 2006. 05.18-22.*
20. Cseke L., Papp A., Varga G., **Márton S.**, Kálmán E., Horváth Ó.P.: Reflux vizsgálata nyelőcső anasztomózisok esetén. *A Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa Budapest 2006. szeptember 06-09.*

21. Juhász V., **Márton S.**, Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Horváth Ö.P., Kőszegi T.: Daganat miatt nyelőcsőreszekción átesett betegek műtét utáni mortalitásának vizsgálata. *A Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa Budapest 2006. szeptember 06-09.*
22. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Nyelőcső tumoros betegeknél a kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív mortalitást? *A Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa Budapest 2006. szeptember 06-09.*
23. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: A tápláltsági állapot biokémiai paraméterei előrejelzik-e a posztoperatív mortalitást, daganat miatt végzett nyelőcső reszekciót követően? *A Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa Budapest 2006. szeptember 06-09.*
24. Papp A., Cseke L., Horváth G., Varga G., **Márton S.**, Potó L., Ésik O., Horváth Ö.P.: A perioperatív kemo-radio terápia hatása az előrehaladott felső és középső harmadi nyelőcső laphámrákok kezelésében. *A Magyar Sebész Társaság 58. Kongresszusa Budapest 2006. szeptember 06-09.*
25. Juhász V., **Márton S.**, Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Examination of postoperative mortality in tumour patients after oesophagectomy. *European Society of Intensive Care Medicine 19 th Annual Congress Barcelona, Spain 24-27 September 2006.*
26. **Márton S.**, Juhász V., Tóth I., Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Effects of preoperative chemoradiotherapy in cancer patients undergoing oesophagectomy. *European Society of Intensive Care Medicine 19 th Annual Congress Barcelona, Spain 24-27 September 2006.*
27. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Comparison of inflammatory response after oesophagectomy and extensive abdominal surgery. *European Society of Intensive Care Medicine 19 th Annual Congress Barcelona, Spain 24-27 September 2006* *European Society of Intensive Care Medicine 19 th Annual Congress Barcelona, Spain 24-27 September 2006.*
28. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Glutamin adásának vizsgálata a műtét utáni gyulladásos válaszra tumor miatt végzett nyelőcsőreszekciót követően. *Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság XXXV. Kongresszusa, 2007.05.18-19.*

29. Juhász V, **Márton S**, Tóth I, Bogár L, Papp A, Cseke L, Kőszegi T.: Comparative examination of inflammatory response after oesophagectomy and extensive abdominal surgery. Joint meeting of the Society of Anaesthetist of the South western region of the United Kingdom and the Central hungarian Society of Anaesthetist 11-12. May 2007 Budapest. (Az előadás a kongresszus fődíját nyerte el)
30. Juhász V., **Márton S.**, Bogár L., Papp A., Cseke L., Kőszegi T.: Examination of the effect of parenteral glutamin on inflannatory response after oesophagegeectomy. *European Society of Intensive Care Medicine 20 th Annual Congress Berlin, 07-10 Octóber 2007. (elfogadott előadás)*

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel, tartozom, akik a dolgozatom létrejöttében segítettek:

Elsősorban **Szüleimnek**, akik tanulásom és hivatásom elindításában, mindig mellettem álltak és tanulmányaimat támogatásuk, ösztönzésük nélkül nem tudtam volna befejezni.

Külön köszönet feleségemnek Beának és fiamnak Zsombornak, akik nélkülözésem ezen a munka alatt végtelen türelemmel viselték.

Intézetvezetőimnek, Prof. Tekeres Miklósnak és Prof. Bogár Lajosnak, akik szakmai segítségükkel, emberségükkel mindig rendelkezésemre álltak, hasznos tanácsokkal segítettek.

Programvezetőmnek, Prof. Kellermayer Miklósnak, aki mindvégig megkülönböztetett figyelemmel kísérte és segítette munkámat.

Prof. Horváth Örs Péternek, dr. Cseke Lászlónak, dr. Papp Andrásnak, dr. Varga Gábornak, a két Intézet példaértékű együttműködéséért.

dr. Molnár Zsoltnak, és dr. Bárti Istvánnak, akik munkámra mindig ösztönöztek, és felettébb hasznos szakmai tanácsokkal láttak el.

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

Munkámban nagy segítségemre volt dr. Juhász Vera, dr. Tóth Ildikó dr. Szakmány Tamás és dr Bobby Ghost, akik nélkül még sok évre lett volna szüksége dolgozatom befejezésére.

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

Utólagosan őszinte köszönet mindenkinek, és ha valakit elfelejtettem volna megemlíteni, szíves elnézését kérem.

**Assessment of Early Postoperative Complications in patients with
Oesophageal carcinoma following Oesophagectomy.**

Ph.D. Thesis

Dr. Sándor Márton

PhD School leader: Dr. Judit Nagy
Program leader: Dr. Miklós Kellermayer
Mentor: Dr. Tamás Kőszegi

Pécs University
Faculty of Medicine
Center for Medical Studies and Health Services
Anaesthesiology and Intensive Therapy

2007

1. Introduction

Oesophageal carcinoma is the ninth most frequent malignant change amongst tumours . The first oesophageal resection due to cancer at the level of the neck was carried out by Czerny in 1877. Following the operation, the patient died a year later due to relapse of the tumour. In 1913, a surgeon of Hungarian origin, Franz Torek resected a tumour in the middle third section of the oesophagus through a thoracic opening in New York. The concept of resection of the middle third of the oesophagus by combined laparotomy and right sided thoracotomy can be associated with Ivor Lewis. This tumour resection procedure holds one of the highest mortalities in the field of surgery. In 1940, Oschner and DeBakey reported a mortality of 72% in 191 oesophageal resections. Nowadays, new surgical techniques and developments in Intensive Therapy have reduced the number drastically to 12% varying between centres. Oesophagectomy performed due to carcinoma comes with greater morbidity and mortality than other tumour related abdominal procedures. The exact mechanism behind this is unknown although the reason for higher postoperative complications could be the extended surgical procedure which frequently involves opening of the thoracic, abdominal and mediastinal cavities. Frequent alcohol and nicotine abuse are important factors leading to alcohol dependency syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Due to the stricture caused by the oesophageal tumour, nutrition is decreased and in case of no feeding can cause serious malnutrition. Due to protein deficiency the cellular and humoral immunity of the organ system decreases which leads to increased susceptibility to septic complications. The insufficient nutrient uptake results in weak musculature which postoperatively causes difficult expectoration followed by pneumonia, development of sepsis and multi organ failure.

To make the tumour operable, in case of advanced states, the patients receive chemo-radiotherapy which according to numerous clinical studies increases the number of post-operative complications.

2. Aims

2.1 The nutritive state of patients who have undergone oesophagectomy due to tumour is measured by using ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) and MNA (Mini Nutritional Assessment) scores. The biochemical parameters are measured using PINI (Prognostic and Nutritional Index). Can these factors show signs of post-operative complications?

2.2 Can inflammatory response mediators like C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and microalbuminuria (M:Cr) be used as predictors of mortality in the early postoperative period following oesophageal surgery.

2.3 The most common form of oesophagectomy in our clinic is the transhiatal resection (TH) and trans thoracic resection (TT). Our study aims to study whether surgery involving opening of the thoracic cavity goes with increased post-operative risk.

2.4 In case of oesophageal carcinoma, for the suitability of surgery, most patients depending on the location of the tumour, its histology and state undergo radio-chemo therapy of which the side effects are well known. Does chemo-radio therapy influence the occurrence of post-operative complications and inflammatory response following surgery.

2.5 Several studies in the field have failed to explain the disturbance of oxidant-antioxidant balance following surgery. Literature from the past two decades has shown that the use of exogenous radicals show similar effects when compared to endogenous anti-oxidants. We studied the effect of prophylactic N-acetylcysteine (NAC) treatment on inflammatory reactions and organ functions in the early postoperative period following oesophagectomy due to tumour.

2.6 Glutamin is listed amongst non-essential amino acids, which is synthesized by the body from glutamate. Glutamin stands out amongst amino acids and of its numerous functions, the role of transporting nitrogen between tissues holds prime importance with which controls the body's protein synthesis. In extended surgical procedures, endogenous glutamine production cannot cover the increased needs and a serious deficiency can occur. Our prospective randomised study aimed to study the effects of glutamine three days prior to oesophageal resection, then seven days following surgery. Inflammatory response following surgery and postoperative complications.

3. Patients and Methods

Patient selection in our study was done irrespective to histological diagnosis. All patients were anaesthetised using the same technique. All patients were admitted to intensive care following the operation. The patients were returned to the surgical ward only after fulfilment of the following conditions: $\text{SaO}_2 \geq 95\%$, with a FiO_2 of 0.3, satisfactory expectoration, "Multiple Organ Dysfunction Score", $\text{MODS} \leq 2$; suitable enteral feeding, sufficient analgesia. The conditions had to be fulfilled for at least 12 hours before transferring the patients.

4. Studies

4.1. Comparison of Preoperative nutritive state and a postoperative morbidity and mortality

4.1.1. Patients and Methods

We included 34 patients in our study who had undergone oesophageal tumour removal. The study was approved by the ethical committee. Prior to surgery the patients' nutritive history was assessed using the guidelines of ESPEN and MNA. With both point systems we examined that the patients who died (group I), survived (group II), were complication free after surgery (group III), had serious complications after surgery such as pneumonia, mechanical ventilation, inotropic therapy, antiarrhythmic treatment (group IV) and whether there were differences between the groups. Besides this we assessed the biochemical parameters of the nutritive state using the PINI score and comparing the complication free and serious complications in patients. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney-U test. A $p < 0,05$ was considered significant. The data were expressed as mean and standard deviation.

4.1.2. Results

4.1.2.1. Comparison between Patient morbidity and mortality based on nutritive history as advised by AESPEN and MNA

We did not find a deviation between the dead and the survived. The ESPEN score group I: $1,35 \pm 0,47$, in group II: $1,47 \pm 0,58$, $p = 0,62$. Even in serious morbidity, we did not find a difference between group III-IV, $2,01 \pm 2,28$ vs. $1,02 \pm 3,67$, $p = 0,54$. In patients who died and ones with serious complications, we did not find differences in

the MNA score which was recorded before the operation. The indicator of the patients nutritive state, BMI and biochemical parameters between survived and dead are summarised in table 1 and the complication free and serious complication patients in table 2. We did not note any difference in any of the measurements in the two groups. The PINI score is shown in figure 1.

Table 1

Biomarkers of the nutritive state and comparison to postoperative mortality

	Túlélők n=27	Elhalálozottak n=7	p
BMI	23,00±4,37	20,00±3,29	0,53
Protein (g/l)	60,5±8,10	63,60±6,15	0,90
Albumin (g/l)	34,60± 4,16	32,40±3,59	0,42
Prealbumin (g/l)	0,20±0,07	0,19±0,08	0,90
Retinol binding protein(g/l)	0,03±0,01	0,02±0,01	0,44
Lymphocyte (%)	15,10±8,29	17,30±5,37	0,42
Cholesterine (mmol/l)	4,30±1,02	3,77±1,07	0,34
Transferrin (g/l)	1,89±0,39	1,9±0,37	0,90
Transferrin saturation (%)	22,4±9,32	26,7±11,14	0,34

Data are presented as mean and standard deviation

Table 2

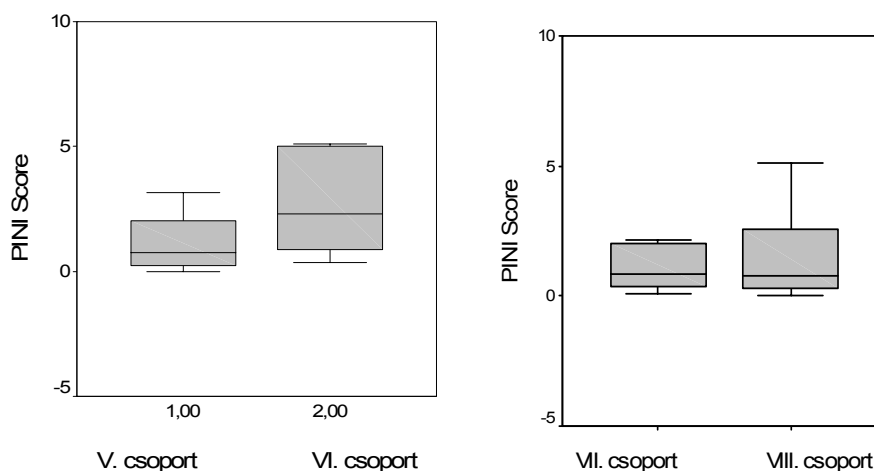
Biomarkers of the nutritive state and comparison to postoperative morbidity

Data are presented as mean and standard deviation

	Cured without Complication n=24	Cured following complication N=10	p
BMI	21,0±5,20	22,5±3,60	0,53
Protein (g/l)	56,80± 6,95	66,35±5,75	0,68
Albumin (g/l)	34,30±1,66	35,70±4,37	0,77
Prealbumin (g/l)	0,14±0,02	0,19±0,08	0,52
Retinol binding protein(g/l)	0,03±0,01	0,03±0,01	0,50

Lymphocyte (%)	16,30±4,33	14,4±6,50	0,37
Cholesteroline (mmol/l)	3,75 ±1,03	4,66±0,68	0,38
Transferrin (g/l)	1,78±0,45	1,73±0,44	0,53
Transferrin saturation (%)	18,90±1,64	11,60±8,82	0,89

Figure 2
PINI score before the operation, comparison of postoperative morbidity and mortality



Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

4.1.2. Discussion

Our study analysed whether the assessment of the preoperative nutritive state in oesophageal tumour patients shows some predictors of postoperative morbidity and mortality. Reduction of the classical markers of the nutritive state increases the possibility of the postoperative complications of infection. Albumin shows the chronic emaciation, but this parameter does not verify emaciation or wasting. The reason for this is probably that the body by wasting of musculature defends the maintenance the body's albumin and protein levels. Prealbumin and retinol binding protein are good indicators of postoperative morbidity an mortality in several studies. We could not prove this in our current study. The reason for this is unknown and further examinations are required.

4.1.4. Conclusion

Assesment of the nutritive state of oesophageal tumour patients based on our current study did not show any coherence in connection to postoperative morbidity and mortality.

4.2. Procalcitonin and PaO₂/FiO₂ ratio, as predictors of mortality in the early post-operative period of oesophageal resection

During infection and developing acute phase reaction in response to inflammation, a wide spectrum of inflammatory mediators are released. It is difficult to predict in which patients there is the development of multi organ failure. In earlier studies conducted in heterogenous, intensive care patient groups, microalbuminuria is a quick and sensitive indicator of graveness of the disease. Based on these data, microalbuminuria can be a renal manifestation of generalised capillary-permeability increase.

4.2.1. Patients and methods

In our prospective clinical trial we aimed at examining the parameters usable for the predictors of mortality. Therefore we studied PCT, CRP, M:Cr changes and developing organ dysfunction. Written informed consent was attained under the Regional Scientific Research Board. We studied 79 patients who underwent oesophageal resection due to tumour between 1998 and 2004. Organ function was obtained using MODS, following the operation on the first three postoperative days (t_3 , t_3 and t_3). For checking serum parameters, we drew 5 ml of arterial blood at admittance to ICU (t_0), following that at 24, 48, and 72, hours (t_{24}, t_{48}, t_{72}). For M:Cr assessment we gathered urine samples at induction of anaesthesia (t_p), on admittance to ICU (t_0), following that at 6, 24, 48, and 72, hours ($t_6, t_{24}, t_{48}, t_{72}$). Data are presented in median and interquartile range. The difference between survivors and non-survivors was examined using Mann-Whitney test and χ^2 tests. $P < 0.05$ was considered as statistically significant. Logistic regression analysis was used to examine constant change and mortality. Organ dysfunction parameters and biochemical change sensitivity, specificity, positive, negative predictive values determined mortality. The best cut off values were selected at the best sensitivity, specificity and predictive values. Considering mortality, the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, and the related regions under the curve were calculated.

4.2.2. Results

All patients survived the first three postoperative days and amongst them 12 patients died in the early post-operative period (non survivor group). The survivor and non survivor data are shown in table 1.

Table 1
Patient data

	Survived (n=67)	Died (n=12)	P
Age (years)	57 (49-67)	67 (52-75)	NS
Sex (M/F)	55/12	10/2	NS
Surgical time (min)	255 (180-390)	290 (191-315)	NS
Apache II	3 (2-6)	4 (2-7)	NS
Time in Intensive care (days)	16 (13-20)	3(3-4)	<0,001.

Data are presented in median (interquartile range)

The cause of death in patients was without exception respiratory insufficiency, and later multi organ failure which in no case during the development of respiratory insufficiency had any connection with surgical complications.

Table 2
Patients MODS points

MODS	Survived	Died	P=
t1	2 (0-3)	3 (3-4)	0,001
t2	1 (1-3)	4 (3-4)	0,001
t3	2 (0-3)	4 (3-5)	0,001

Data are presented in median (interquartile range).

Amongst primary organ function values the PaO₂/FiO₂ ratio showed significant deviation on the first, second and third post-operative day: t₁: 282 (206-358) Hgmm

vs. 151 (114-227) Hgmm $p < 0.001$; t_2 : 270(207.5-335) vs. 124,5 Hgmm (88.5-203.75) Hgmm $p < 0.001$; t_3 : 266.5 Hgmm (178-340) vs. 90 (80.5-185.75) Hgmm $p < 0.001$ (Figure 1.). In both groups the ratio was lower than physiological normal values and on the first post-operative day significantly lower values were measured in non-survivors t_1 : 180 G/l (152-217) vs. 139 (99.5-177.5) G/l $p < 0.05$. Serum bilirubin levels showed statistically significant difference on the third postoperative day (t_3) between the two groups 10,2 $\mu\text{mol/l}$ (6,77-13,72) vs. 13,05 (10,52-21,87) $\mu\text{mol/l}$ $p < 0,05$. In all patients, at the time of admittance to ICU (t_0), serum PCT levels were normal and within that maximum response in 24 hours showed significant elevation. Statistically verified, higher PCT levels were measured in the non-survivor group at t_{24} : időpontban: 5,21 (2,83-6,78) ng/ml vs. túlélők: 2,98 (1,41-4,90) ng/ml $p = 0,048$ (Figure 2.). In all patients M:Cr values were in normal range. On ICU admittance (t_0), we found higher values but the pathological albumin clearing normalised in the sixth hour following admittance and we did not find significant differences between the two groups (figure 2). The serum CRP levels were in the normal range when admitted to ICU and later elevated to its maximum 48 hours after admittance. We did not find significant significant difference between the two groups at any point (figure 2). PCT, M:Cr and CRP changes are sketched in figure 1. In order to determine the significant deviation between the two groups amongst parameters ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, PCT, TCT and MODS) for determining mortality, ROC curve and area under the curve was calculated at t_1, t_2 and t_3 time points. The $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio showed the most promising values (AUC=0.826) (Figure 3.), platelet count (AUC=0.709), MODS (AUC=0.802) and serum PCT (0.682) showed to be a less sensitive and specific marker. The various cut off points, sensitivity related to sensitivity, specificity and positive, negative predictive values are summarised in table 3. The $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio showed the best cut off point at < 260 mmHg, where the smallest value was at 92% sensitivity and showed a 57% specificity. Platelet count was < 170 G/l, 75% sensitivity, 64% specificity, MODS > 2 , 83,3% sensitivity, 75% specificity, the serum PCT $> 2,8$ ng/ml, 83,3% sensitivity, 50%-os specificity.

PaO₂/FiO₂, platelet number, MODS and PCT sensitivity and specificity positive-negative predictive values at various cut-off points, considering mortality

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
PaO₂/FiO₂				
T ₁ :220	75	70	33	94
T ₂ :260	92	57	29	97
T ₃ : 300	100	43	30	100
Thrombocyte (g/l)				
T ₁ :140	55	80	32	90
T ₂ :170	75	54	29	94
T ₃ :180	83	50	24	95
MODS (pont)				
T ₁ :1	92	48	24	97
T ₂ :2	83	75	34	96
T ₃ :3	42	84	33	88
PCT (ng/ml)				
T ₁ :0,5	92	9	16	100
T ₂ :2,8	83	50	26	94
T ₃ :4,4	67	71	32	93

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

The multiple logistic regression analysis result, showed that PaO₂/FiO₂ ratio is the only parameter, which is significant: p=0,005, exp(B)=1,017, 95% Confidence Interval (CI)=1,005-1,030.

4.2.3 Discussion

In our study we found elevated inflammatory marker levels in patients with oesophageal resection due to tumour. Besides this PaO₂/FiO₂ ratio, serum PCT level, platelet count and MODS showed significant difference between survivors and non-survivors in the first 24 hours of the post-operative period. Clinical parameters: MODS was significantly higher in non-survivors during the whole study. Respiratory insufficiency was the leading reason for post-operative complications after oesophageal resection. Since we did not experience infection signs in patients, post-operative aspiration could have played a role. Current results correspond to previous results by other authors, since serious respiratory insufficiency developed in all patients in the non-survivor group. As shown above in the ROC curve the PaO₂/FiO₂

ratio showed to be the most sensitive parameter (92%), accepted specificity (57%) considering mortality.

4.3. Examination of the Effect of oesophageal resection through Transthoracic and transhiatic route examination in the early postoperative period

During stomach substitution stage of oesophageal resection due to tumour, two kinds of methods are used in our clinic based on the localisation of the tumour. One is the opening of the thoracic cavity (TT), the other without (TH). It is still not clear besides 5 year survival, that in the two techniques which of them has a higher morbidity and mortality in the early post-operative period. According to literature, surgery involving opening of the thorax goes hand in hand with respiratory complications in comparison to other operations.

4.3.1. Patients and methods

Our prospective, clinical study evaluated and compared the TT and TH techniques in oesophageal resection, their post-operative complications and their clinical and biochemical parameters in the first 3 post-operative days. After permission from the Regional Scientific Board, we included those patients in our study who underwent oesophageal resection due to tumour. Before the operation we attained informed written consent from the patients. We followed the progression of disease with MODS. For inflammatory response biochemical parameters we attained blood preoperatively (t_p), on admittance to ICU (t_0), and later following 24, 48, 72 hours ($t_{24, 48, 72}$). We determined acute phase proteins like serum PCT, CRP, and proinflammatory cytokines like TNF- α , IL-6 levels before surgery (t_p), immediately after surgery (t_0), second (t_1), third (t_2) and on the seventh day (t_3). For analysing M:Cr urine samples (approx. 10 ml) were taken during induction of anaesthesia (t_p), during admittance to ICU (t_0), then following 6, 24, 48, 72 hours ($t_{6,24,48,72}$). With the statistical analysis χ^2 -test and Mann-Whitney-U test, the Kruskal-Wallis test took away the null hypothesis, that there is no difference between the groups. $p < 0,05$ was accepted as statistically significant.

4.3.2. Results

50 patients were included in the study. 28 patients underwent TH and 22 underwent TT. The demographic values are listed in table 1. Some patients survived the study period, later 16 patients died in intensive care. The reason for death in every case was multi organ failure originating from chest infection.

Table 1
Patient data

	Transthoracic (TT) n=22	Transhiatal (TH) n=28	p=
Age: (years)	54 (41-73)	60 (43-76)	NS
Sex: (M/F)	16/8	22/6	NS
Surgical time: (min)	300 (180-720)	240 (121-420)	0,019
Survivor/non survivor:	31/6	42/10	NS
SAPS II	18 (7-30)	16 (7-39)	NS

Data are presented in median (interquartile range). For Statistical analysis Mann-Whitney U- test was used.

4.3.2.1. Organ functions

Daily assessment of MODS was identical in both groups during the study period. (table 2).

Table 2
MODS points in the two groups

	Transthoracic (TT) n=22	Transhiatal (TH) n=28	P=
ICU admission	2 (1-3)	2 (1-3)	NS
1. day	2 (1-3)	1 (1-3)	NS
2. day	2 (1-3)	1 (1-3)	NS
3. day	2 (1-4)	3 (0-3)	NS

Data are presented in median (interquartile range). For Statistical analysis Mann-Whitney U- test was used.

The PaO₂/FiO₂ ratio was always lower than normal and we did not experience significant differences between the groups at any point (Figure 1). In both groups we found a PaO₂/FiO₂ ratio lower than 240 mmHg with 87% sensitivity and 57% specificity. During the study, cardiovascular, kidney, liver, haematological and neurological functions were always within normal ranges in the two groups (table 3).

Table 3
Organ function Values in the two groups

		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
Circulation (P*CVP/MAP)	TH group	2,5 (1-29,3)	5,8 (1-11,75)	6,99 (1-11,79)	7,99 81-19,75
		7,39 (1-14,43)	5,66 (1-11,63)	7,45 811,76)	2,51 (7-25,2)
	TT group P	0,18	0,69	0,18	0,15
Breathing (PaO₂/FiO₂)	TH group	362 (182-516)	248 (108-457)	180(50-503)	217 (49-990)
	TT group p	262 (116-586)	252 (68-610)	242 (58-520)	283 (135-427)
		0,43	0,97	0,98	0,74
Kidney (serum Creatinin)	TH group	70 (47-149)	73 (53-131)	75 (47-1989)	61 (43-98)
	TT group	64 (44-79)	65 (44-104)	59 (35-89)	56 (44-889)
	P	0,33	0,49	0,47	0,26
Liver (serum bilirubin)	TH group	14,2 (5,4-38)	13,5 (7-35)	10 (5,8-75)	13 (5-82)
	TT group	14,2 (7-6,45)	13,4 (7-23)	10 (4,2-9,2)	14 (7-46)
	P	0,44	0,65	0,55	0,59
Blood (Trombocytes) (thousand)	TH group	182 (99-233)	175 (94-71)	188 (16-191)	168 (80-184)
	TT group	182 (62-990)	180 (68-183)	180 (180-184)	178 (80-223)
	P	0,43	0,23	0,16	0,45
Neurological (GCS)	TH group	15 (13-15)	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (3-15)
	TT group	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (14-15)	15 (14-15)
	P	0,82	0,75	0,83	0,88

Data are presented in median (interquartile range).

4.3.2.2. PCT, M:Cr, Proinflammatory cytokines

Kinetic change was seen but statistically significant difference between the two groups was not seen at any point. M:Cr levels following surgery, was significantly

higher in the TH group mg/l (1,37-240) vs. 15 mg/l (3,33-21,74) $p=0,025$ (Figure 3) immediately after surgery but we did not find differences at other measurement points between the two groups. The highest IL-6 level was found the next day following surgery in both groups, which was significantly higher in the TT group $t_1=$ TH: 116 ng/ml (37-504) vs. TT: 219 ng/ml (185-779) $p=0,04$. Following surgery there was a tendency of decrease seen in both groups and returned to normal values.

4.3.3. Discussion

We did not find differences between clinical and biochemical parameters, M:Cr immediately after surgery and IL-6 levels in which we did not find clinical relevance to organ function parameters. In accordance to literature data, thoracotomy involved significantly longer surgical time, but did not involve greater blood loss, neither we find more serious systemic inflammatory response. The extent of inflammatory response shown by biochemical parameters like PCT and M:Cr showed earlier mentioned kinetics in both groups. It has been proved that the PCT levels significantly increases after surgical procedures without microbiologically showing bacterial infection. Several authors mention the possibility of a change in the permeability of the intestinal mucosa due to an acute insult to the system and results in bacterial translocalisation in the peritoneum. For bacterial levels in the blood flow is seen as elevated PCT levels in abdominal surgery. Since thoracotomy serves a larger tissue trauma for the patient, that pulmonary, high number of infection complications and we assume that serum PCT levels are higher in this group. We did not however find significant difference between the two groups showing that thoracotomy does not induce a larger inflammatory response. M:Cr levels correlate well with the size of tissue injury. Although in our patients, we found an elevation in the TH group, the levels normalised within six hours. IL-6 is considered responsible for the post-operative increase in PCT levels. There were no differences in Procalcitonin levels between the two groups. TNF- α similarly did not show any difference. Higher IL-6 levels post-operatively were found in patients of the TT surgical group.

4.3.4. Conclusions

Thoracotomy although a greater surgical stress, based on clinical or biochemical parameters does have harmful effects on the first three days following surgery.

4.4. Effect of preoperative chemo-radio therapy on postoperative morbidity and inflammatory response following surgery

The incidence of oesophageal adenocarcinoma compared to epithelial carcinomas has increased in the past 25 years. The mortality of the disease immediately after the operation has decreased but the 5 year survival of patients is still low. In order to extend the operability of the oesophageal tumour, the RO resection and in order to reduce micrometastases, the patients underwent chemo-radiotherapy before the operation. Numerous clinical trials have proven that patients have longer survival due to this therapy. The side-effects of chemotherapy are well known, out of which immunosuppression, bone marrow depression, leukopenia, thrombocytopenia, cardio and nephrotoxicity are important. In patients who have undergone radiotherapy, the most common complications are oesophagitis, difficulties in swallowing, reflux, consequential weight loss, anorexia. Radiotherapy causes inflammation of the perioesophageal area, which is complicated by surgery. Our prospective, clinical trial aimed to study the effect of chemo-radiotherapy on post-operative mortality, morbidity and inflammatory response following surgery.

4.4.1. Patients and Methods

After permission from the Regional Scientific committee, we included those patients in the study who underwent elective oesophagectomy due to tumour. The patients were divided into two groups. Patients of the first group (T3-T4 stadium) received chemo-radiotherapy (group I), while the other group received none (group II).

Group I. patients according to the Calvert scheme received carboplatin on the first day and for five days received 5-fluorouracil 600 mg/m² and 20 mg/m² Ca-folin. Beside chemotherapy the patients also received external radiotherapy (250 cGy) daily, weekly 5 times, a total of 36 Gy. Besides this three weeks later, “restaging” was performed and if the tumour showed regression, surgery was performed on the fourth-sixth week. We studied a total of 67 patients. In both patient groups, assessment of the nutritive state was done before the operation (t₀), immediately after the operation (t_u), then on the second (t₁), third (t₂) and seventh (t₇) day the albumin, protein, prealbumin, retinol binding protein, transferrin és lymphocyte levels. The inflammatory response monitoring at the same time points, procalcitonin, CRP, IL-6, IL-8, and TNF- α changes have been compared. Organ dysfunction was carried out with MODS for four days following surgery (t₁,t₂,t₃,t₄). For possible nephrotoxicity

we determined M:Cr, before the operation (t_0), immediately after the operation (t_u), in the sixth (t_6), the twenty fourth (t_{24}), the forty eighth (t_{48}) and seventy second hour (t_{72}). The statistical analysis was done with χ^2 -test and Mann-Whitney-U test. $p < 0,05$ was considered to be significant.

4.4.2. Results

Table 1
Data of patients of the two groups

	I. group n=23	II. group n=44	p
Age (years)	54 (43-76)	60 (41-75)	0,18
Sex (M/F)	15/8	30/14	0,96
Height (cm)	173 (164-176)	172 (160-180)	0,86
Weight (kg)	63 (58-85)	68 (45-98)	0,67
Weight index	23 (20-28)	23,5 (17-33)	0,49
Surgical time (min)	300 (120-720)	240 (150-650)	0,14
SAPS 2 (on admission)	14,5 (7-25)	15,5 (7-39)	0,72
ICU stay (days)	2 (2-13)	4,5 (2-27)	0,47
Hospital stay (days)	21 (15-30)	20 (13-129)	0,71
Survival (S/NS)	19/4	35/9	NS

Data are presented in median (interquartile range). For Statistical analysis Mann–Whitney U test and, χ^2 test was used.

4.4.2.1. Examination of organ function

Our study could not prove the side-effects presented in the literature in any of the organ systems. Our results are summarised in table 2. PaO_2/FiO_2 ratio was constantly high in group 1 which did not show statistical significance at any point of measurement.

Table 2
Organ function values in the two groups

		t₁	t₂	t₃	t₄
CVS (HR*CVP/MAP)	I. group	5,9 (1,31-14,52)	6,3 (1,44-12,32)	7,08 (1,3-12,23)	5 (1,3-25,22)
	II. group	3,24 (2,15-29,33)	5,67 (1,2-15,74)	7,2 (1,1-21)	8,2 (1,5-19,95)
	P	0,36	0,63	0,83	0,27
Breathing (PaO₂/FiO₂ arány)	I. group	232 (72-566)	281 (68-416)	270 (80-503)	263 (114-399)
	II. group	210 (72-578)	260 (180-610)	192 (50-520)	242 (49-590)
	P	0,18	0,23	0,15	0,59
Kidney (kreatinin)	I. group	64 (44-85)	64 (41-135)	58 (38-98)	57 (41-98)
	II. group	75 (44-109)	79 (50-162)	75 (37-113)	63 (43-132)
	P	0,62	0,39	0,42	0,25
Liver (bilirubin)	I. group	18 (18-46)	16 (9-25)	13 (4-50)	13 (5-29)
	II. group	12 (3-38)	11 (7-37)	10 (5-72)	10 (5-82)
	P	0,08	0,52	0,44	0,99
Blood (trombocyte)	I. group	182 (62-192)	157 (68-183)	127 (65-185)	130 (80-138)
	II. group	166 (75-2339)	165 (97-241)	200 (107-291)	194 (64-148)
	P	0,98	0,55	0,77	0,72
Neurology (GCS)	I. group	15 (13-15)	15 (14-15)	15 (11-15)	15 (14-15)
	II. group	15 (12-15)	15 (13-15)	15 (3-15)	15 (3-15)
	P	0,92	0,97	0,51	0,86

Data are presented in median (interquartile range).

4.4.2.2. Microalbuminuria, Protein, albumin, prealbumin, retinol binding protein, lymphocyte, transferrin

M:Cr showed similar kinetics after the operation, the highest value was found following surgery. We did not find a difference between the groups. Protein, albumin RBP, and prealbumin changes are summarised in figure 2. We measured higher number of lymphocytes in group II than in group I, but a statistical difference between the groups was measured only on the seventh day where the lymphocyte number was higher than group I (p=0.003). There were no differences measured with serum transferrin.

Figure 1
Changes in Protein and Albumin in the two groups

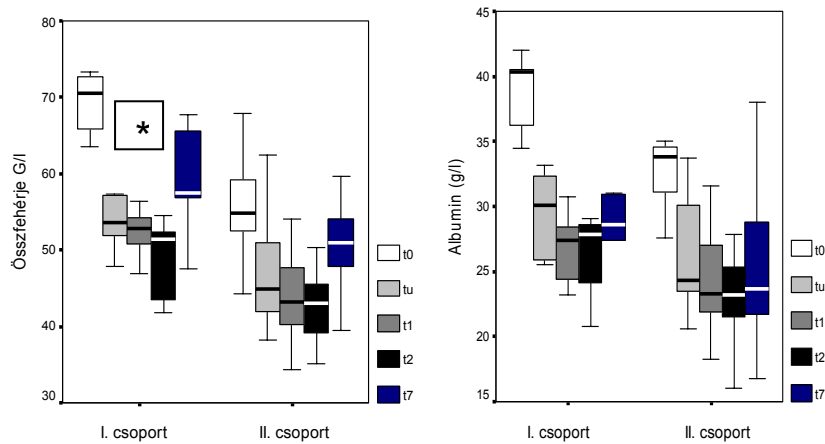
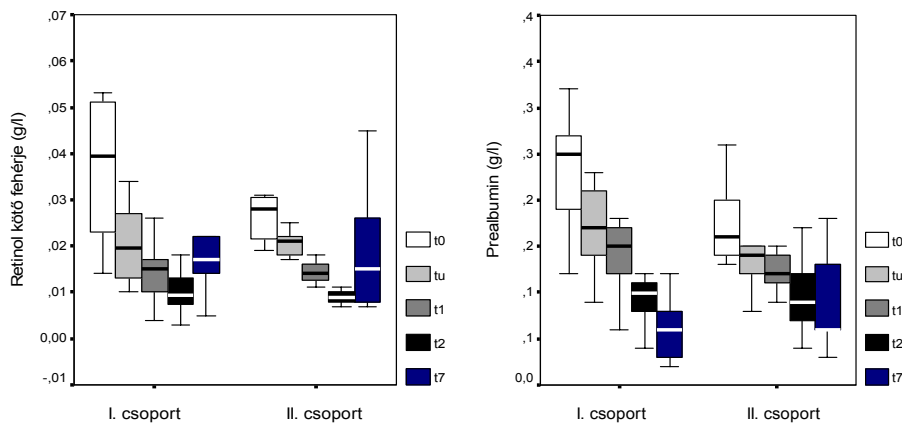


Figure 2
RBP and prealbumin changes in the two groups (g/l)

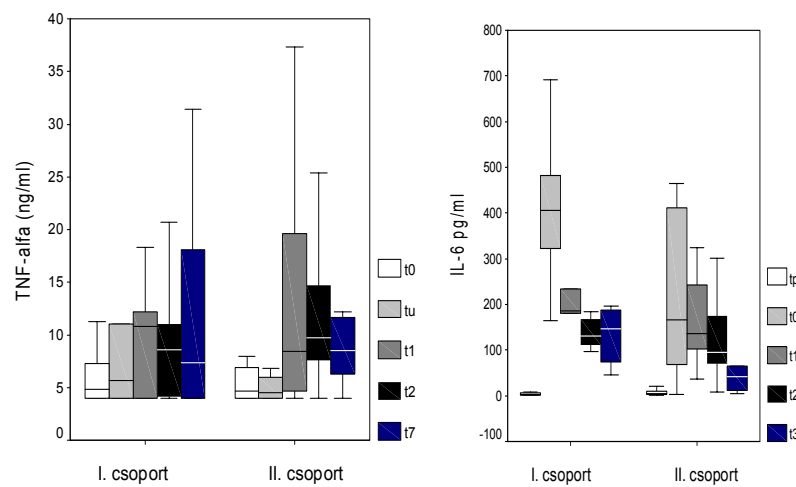


Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

4.4.2.3. Inflammatory Response Parameters: CRP, PCT, IL-6, TNF- α

Until t_1 , constant elevation was shown, then on the seventh day showed tendency to decrease. We did not find any statistical significant difference between the two groups at any point of measurement. The tendency in literature was shown, of which the highest measured value was reached 24 hours after the operation, but even here we did not find any difference between group I and II. In group I, all measured parameters in case of IL-6 showed higher values but was not statistically significant. TNF- α values showed no difference between the two groups.

Figure 3.
TNF- α (ng/ml) and IL-6 (pg/ml) changes in the two groups



Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

4.4.3. Discussion

With the effectiveness of combined chemo-radiotherapy and surgical procedures, it offers us an excellent opportunity for long term survival randomised studies, but few studies are known to have dealt with its post-operative morbidity and mortality. Previous studies with pre-treated patients show 5-18% mortality, whereas in patients undergoing just surgery, mortality is 8.6%.The reason for this high mortality is associated with chemotherapy induced immunesuppression, bone marrow depression, and further worsening of the patients nutritive state. In our prospective, clinical study, we examined the effects of chemo-radiotherapy on post-operative organ functions, inflammatory response following surgery and the nutritive state of the patient. Radiotherapy has its side effects like local oedema, inflammation, fibrosis, difficult surgical situations when there is excessive bleeding, and prolonged time of operation. In spite of this, in patients who received chemo-radiotherapy in our study, we did not experience longer surgical procedures or higher transfusion demands. Chemo-radiotherapy did not worsen post-operative mortality, instead in group I, we found higher post-operative survival but probably due to the small number of patients, statistically significant data were not found. We did not find the known side-effects of chemotherapy in organ system examinations. The test scores of patients nutritive states before the operation were higher in every aspect in

group 1, although statistically significant difference was found only at protein levels. The reason for higher nutritive parameters is unknown, probably reduction of tumour size by chemo-radiotherapy and as a result nutrition uptake is improved. There were no differences in the inflammatory response following surgery between the two groups. Our results compared with kinetics from literature vary from each other.

4.4.4. Conclusions

According to our results, pre-operative chemo-radiotherapy did not influence immediate post-operative morbidity and organ function. Although there was no statistically significant difference, the number of survivors was higher in group I, the reason for which could be the improvement of patients' nutritive uptake before surgery because of which they reach the operation in a better condition. Post-operative inflammatory response did not show the immunosuppressive side effects of chemo-radiotherapy.

4.5. Effect of Prophylactic N-acetylcysteine treatment in postoperative organ dysfunction and level of inflammatory markers following oesophageal resection due to tumor.

The pathomechanism of MOF post-operatively inspite of intensive research is to date unknown, but during its development oxygen free radicals play an important role and the disturbance of the systems oxidant-antioxidant balance. In the past two decades, literature shows that similar effects like endogenous anti-oxidants can be achieved by the use of exogenous radicals as well. Amongst these the most examined is NAC, which is a derivative of L-cysteine amino acid.

4.5.1. Patients and Methods

Our prospective, randomised, double blind study studied the prophylactic effects of NAC on inflammatory reactions, organ functions in the early post-operative period following oesophagectomy. After permission from the Regional Ethical committee, we included those patients in the study who underwent elective oesophagectomy. Clinical progression of patients was followed with MODS, on admission to ICU, and then the three following days (t_0, t_1, t_2, t_3). Following Block randomisation, one of the patients groups received 150 mg/kg intravenous bolus injection, NAC at 12 mg/kg/h

(NAC group) continuous 5% dextrose in infusion during the operation, the other group (control group) received the same amount in placebo with 5% dextrose. For checking serum and blood values, 5 ml of arterial blood was taken pre-operatively (t_p), on admittance to ICU (t_0), later following 24, 48, 72 hours (t_{24} , t_{48} , t_{72}). According to our calculations, that our study would have a statistical power of 80% and with a $p < 0.05$ chi square test, NAC would reduce mortality by a minimum of 5%, we would need 435 patients per group which is impossible to achieve in one ICU.

4.5.2. Results

We studied 45 patients in 26 months. Following block randomisation, 23 patients received NAC and 22 received placebo. The data of patients of the two groups is shown in table 1.

Table 1
NAC and Placebo group patient data

	NAC n=23	Placebo n=22	P
Age (years)	57 (41-76)	55 (43-76)	0.88
Sex (M/F)	15/8	17/5	0,96
Surgical time (min)	240 (150-300)	240 (120-720)	0,5
SAPS 2 (on admit)	15 (7-30)	15 (7-39)	0,66
ICU stay (days)	4 (1-27)	4 (2-21)	0,13
Survival (S/NS)	18/5	17/4	0,71

Data are presented in median (interquartile range). For Statistical analysis Mann–Whitney U test, and Chi square test was used.

Table 2
NAC and placebo group patients MODS values

	NAC	Placebo	P
T₀	3 (1-4)	2,5 (1-4)	0,42
T₁	2 (1-5)	2,5 (1-5)	0,93
T₂	2 (2-8)	2,5 (1-3)	0,92
T₃	2 (1-5)	2 (1-8)	0,66

Data are presented in median (interquartile range). For Statistical analysis Mann–Whitney U test was used.

The PaO₂/FiO₂ ratio was in the normal range at t₀ and t₁ time points in both groups [t₀ median: 224 interquartile range: (116–578) mmHg vs. 270 (78–525) mmHg p=0,31; t₁= 271 (108–610) vs. 250 (68–467) mmHg p=0,72, NAC vs. placebo, later at t₂ time point showed slight but not significant decrease compared to starting parameters and finally t₃ time point got back to normal values [t₂: 212 mmHg (50–520) vs. 188 (80–320) mmHg p=0,43; t₃: 295 (49–427) vs. 258 (138–990) mmHg p=0,98, placebo vs. NAC] (Figure 1.). During our study cardiovascular, kidney, liver, haematology and neurological function parameters were constantly within normal range in the treated and non-treated equally. No significant differences were found between the two groups. Significantly lower CRP levels were measured at t₀ in NAC group patients (t₀: medián: 1,85 mg/l interquartile range: (1–55,6) vs. 9 mg/l (1–284) p=0,021).

4.5.3. Discussion

In our prospective, randomised clinical trial, we found that prophylactic use of NAC had no effect on postoperative organ dysfunction and did not cause change in the application with PCT and M:Cr and within them found significantly lower CRP levels in the treated group immediately after the operation. The system with the help of endogenous antioxidant mechanism offers defence to the harmful effects of OFR. Assuming that exogenous anti-oxidants like eg. NAC, would offer similar defence to the system to damage caused by free radicals. Previous studies in a heterogenous intensive care population showed that early (24 hours after hospital admission) NAC treatment can have beneficially influences mortality. Based on the above result, we aimed at examining the short prophylactic NAC treatment effects in patients who underwent oesophagectomy. In our study, PCT levels did not differ significantly in the two groups. It is possible that the main effect of NAC is in the liver. According to one of the explanations, it is possible that PCT production takes place in other organs independent of OFR, therefore NAC does not have an effect on the process. The other possibility is that NAC is not capable of influencing an inflammatory response to surgical procedures which has been shown by several clinical studies. In our study, higher CRP levels were measured in both groups compared to starting values. In the NAC group, CRP level was significantly lower immediately after the operation and we did not see its beneficial effects. The reason for this is probably that CRP is produced by the liver and literature shows that NAC has beneficial effects on hepatocellular oxygenation and circulation. M:Cr kinetics known so far changed in both groups. We

did not find significant differences in our patients clinical progression considering NAC and MODS. We did not find beneficial effects of NAC written by others, neither respiratory nor cardiac, not even in liver function tests. Other details such as stay in ICU, number of days on the ventilator, or mortality did not show difference between the two groups. In previous studies, we found that PCT, CRP and M:Cr significantly increased following surgical procedures. Since PCT and PaO₂/FiO₂ ratio in the post-operative 24 hours was significantly different in the survivor and non-survivor group, during the planning of our current study we concentrated on these data. According to data from the literature, the effect of NAC is mainly associated with septic shock patients. As of today there is no marker for measuring the exact effect of NAC. Therefore it cannot be ruled out that besides PCT, CRP and M:Cr, other biochemical parameters could have led to devious results.

4.5.4. Conclusions

Our results show that low serum CRP levels except NAC prophylaxis –compared with placebo- with other clinical and biochemical parameters did not show significant effects. Our results do not support the use of NAC in oesophagectomies and questions its use in critically ill patients.

4.6. Effect of Glutamin supplementation in patients with oesophageal resection.

Glutamine is the most common amino acid of the extra and intra cellular compartments which is about 50% of the total number of amino acids. Zhu-Ming Jiang et al in 2004 did a meta-analysis the aim of which was to administer glutamine in surgical patients. According to their results, the use of glutamine peptides is very helpful, reduces post-operative infection complications, reduces hospital stay and reduces treatment costs.

4.6.1. Patients and Methods

Our prospective, randomised, clinical trial aimed at examining the exogenous preventive glutamine effects and post-operative complications and inflammatory response following surgery in patients with oesophagectomy due to tumour. After permission from the Regional Scientific Research Committee, we included those

patients in the study who had undergone oesophagectomy due to tumour. Before the operation we received written informed consent from the patients. The patients were randomised into two groups using block randomisation. Pre-operatively for three days and post-operatively for seven days, the glutamine group (Gl. group) received 0,5 g/kg glutamine (Dipeptiven, Fresenius) for 6 hours in the form of continuous infusion while the control group (Group K) received placebo. The two groups received the same feeding therapies following surgery. During the operation a jejunostomy was placed and the patients received postoperative saline 10 ml/h and later on the first day at 15 kcal/kg, on the second day at 20 kcal/kg, on the third day at 25 kcal/kg. From the fourth day, patients received oral feeding 30 kcal/kg, enteral feed. Besides enteral feeding, patients did not receive parenteral feeding. The end point of the examination was the release from ICU, the seventh post-operative day. The patients clinical progression was monitored by MODS. In both patient groups, we monitored preoperative (t_0), immediately after the operation (t_u), first post-operative (t_1), the second (t_2) and seventh day (t_7) proteins, albumin, prealbumin, RBP, CRP, PCT, lymphocytes, IL-6, IL -8, TNF- α , serum lactate levels, and t_0 and t_7 timepoints for cholesterol and triglyceride levels. The statistical analysis was done with χ^2 -test and Mann-Whitney-U tests. $p < 0,05$ was considered significant. Data are presented in median, interquartile range and standard deviation (SD).

4.6.2. Results

We included 35 patients in three years, 15 patients took part in glutamine administration, 20 patients received placebo. Patient data are recorded in table 1.

Table 1
Patient data

	Glutamin group n=15	Control group n=20	P
Age: (years)	56 (48-64)	58 (44-75)	NS
Sex: (M/F)	8/5	12/8	NS
Surgical time: (min)	310 (150-360)	330 (180-420)	NS
Height (cm)	174 (160-176)	173 (165-180)	NS
Weight (kg)	63 (45-95)	68 (44-98)	NS

BMI	23,5 (17-33)	23 (18-33)	NS
Survivor/non survivor:	12/3	15/5	NS
SAPS II	16 (7-42)	17 (7-35)	NS

Data are presented in median (interquartile range). For Statistical analysis Mann–Whitney U test and, χ^2 test was used.

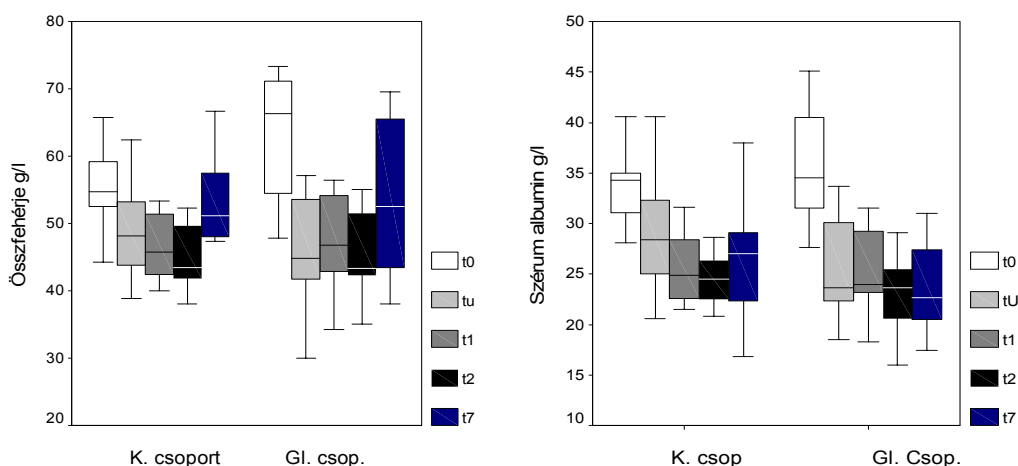
4.6.2.1. Effect of glutamin hatása on the biochemical parameters of the nutritive state

4.6.2.1.1. Serum proteins, Albumin, Prealbumin, Retinol binding proteins

Both patient groups showed similar kinetics in serum albumin, RBP, prealbumin changes. (Figure I. 1-2.).

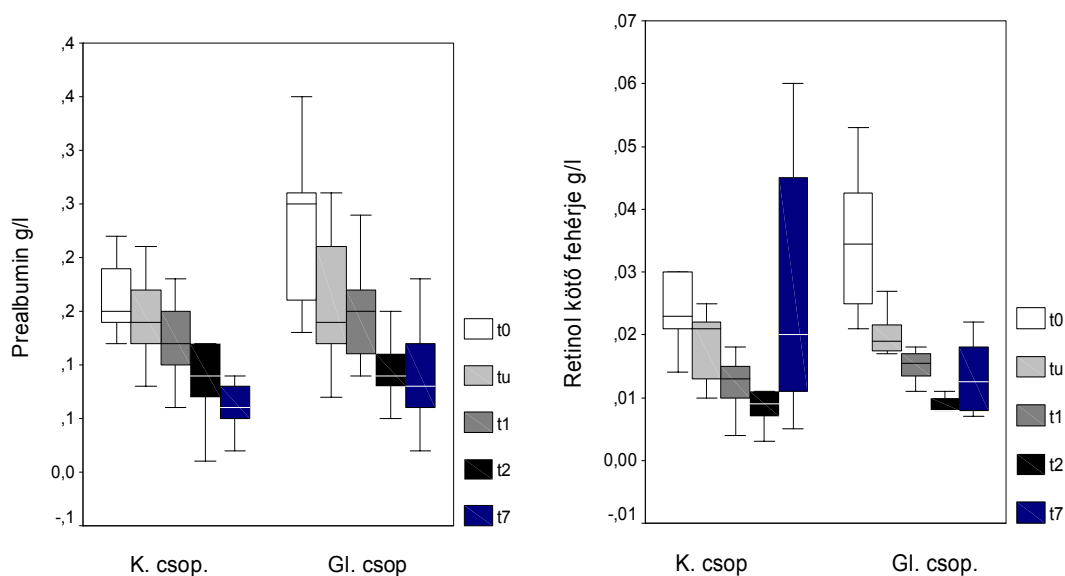
Figure 1.

Changes in serum proteins and albumin



Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

Changes in prealbumin and a retinol binding proteins



Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

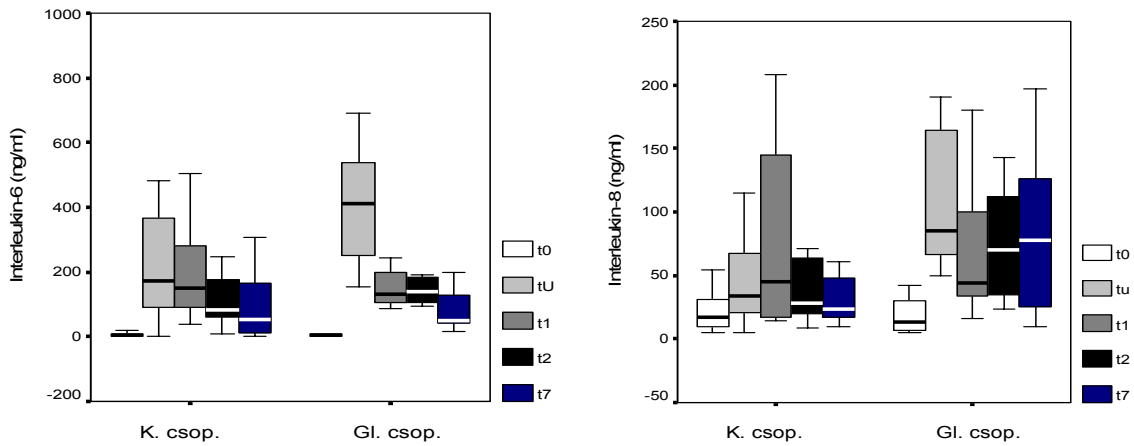
4.6.2.2. The effect of glutamin as an inflammatory response to surgery

4.6.2.2.1. Tumor necrosis factor alfa, Interleukin-6, Interleukin-8

In both groups, elevated levels were found until the seventh day, where the values reached two times the normal values. We did not find a difference at any point of measurement. (K. group.: t_0 : $4,15 \pm 3,23$ (ng/ml) vs. Gl. group.: $6,44 \pm 1,54$ (ng/ml) $p=0,29$, t_u : $4,22 \pm 2,11$ (ng/ml) vs. $4,82 \pm 20,38$ $p=0,39$, t_1 : $9,55 \pm 11,08$ (ng/ml) vs. $8,34 \pm 6,07$ (ng/ml) $p=0,99$, t_2 : $9,00 \pm 6,26$ (ng/ml) vs. $8,36 \pm 5,43$ (ng/ml) $p=0,89$, t_7 : $9,04 \pm 6,26$ (ng/ml) vs. $8,33 \pm 5,43$ (ng/ml) $p=0,97$). IL-6 and IL-8 changes are shown in figure 4.

Figure 4.

Changes in Interleukin-6 and Interleukin-8



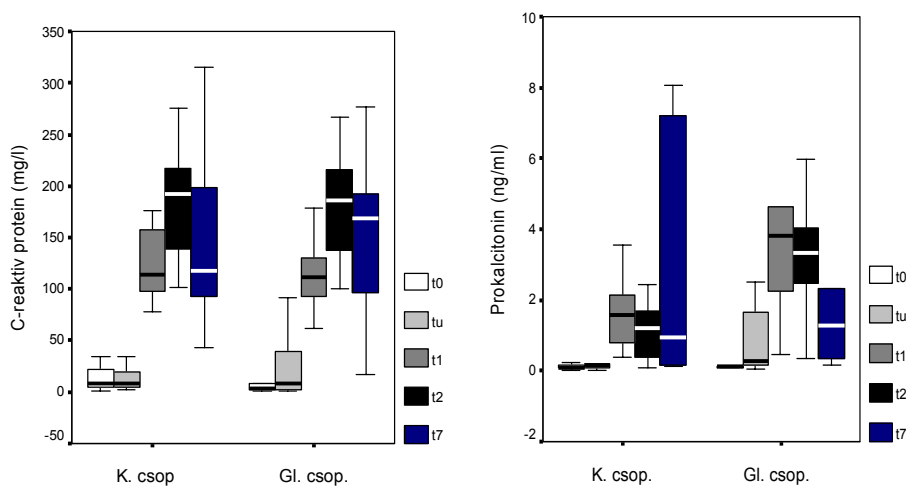
Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

4.6.2.2.2. CRP and PCT

Both inflammatory markers and their kinetics are well known from the literature. We did not find any significant difference at any point of measurement between the two groups. (Figure 5).

Figure 5.

Changes in C-reactive protein and procalcitonin



Data are presented in „box-plot” . In figure minimum-maximum, medián, interquartile range values are presented. Difference between the groups were examined using Mann-Whitney U-test.

4.6.3. Discussion

Extended surgical procedures lead to glutamine depletion because of which serious post-operative complications may arise such as infection, wound healing disturbances, reduced immune response and increase in intestinal permeability which can lead to multi organ failure due to bacterial translocalisation. Studies so far have mentioned the benefactory effects of glutamine in surgical patients, but during the examination the patients received total parenteral feeding. In our study, we fed patients using jejunostomy which was completed by administering intravenous glutamine. Organ function was examined by MODS, but we did not find differences between the two patient groups. Pro-inflammatory cytokines like IL-6, IL-8 és TNF- α which are well known biomarkers of operative stress and their release determines operation time and extensiveness did not show differences between the two groups. According to studies, administration of glutamine has no effect on the blood mononuclear cells on release of IL-6 and TNF- α . IL-6 plays a central role in the initiation of hepatocyte acute phase protein synthesis, but levels of CRP and PCT measured by us did not show statistically significant differences.

4.6.4. Conclusions

We examined the effects of preventive glutamine administration in patients who underwent oesophageal resection due to tumour alongside enteral feeding. Our results showed that glutamine supplementation did not influence patients mortality, morbidity and the inflammatory response following surgery. The reason is unknown, it is possible that glutamine administered together with enteral feed loses its effect, and suffices the body's energy needs. A possible way to make it work would be to increase the time and dose of administration as opposed to suggestions in the literature, possibly in the form of a 24 hour infusion. This obviously needs more experimentation.

5. Summary of Results

5.1. Patients who have undergone oesophageal resection due to tumour are seriously undernourished which according to literature leads to a rise in post-operative complications. We measured the pre-operative nutritive state in oesophageal tumour patients and could not show any coherence in connection to post-operative morbidity and mortality.

5.2. Respiratory dysfunction is an early sign and leading cause of post-operative complications. The PaO₂/FiO₂ ratio made it possible to separate survivors and non-survivors. According to our results those patients with a PaO₂/FiO₂ ratio less than 260 mmHg on the first post-operative day, demand strict attention and aggressive therapy. Determining PaO₂/FiO₂ ratio is simple and sensitive and a good indicator of the early post-operative period. Serum PCT level is a potential routine test after extended surgical procedures but further studies are required to determine what role it plays in inflammation and how it would affect clinical decisions.

5.3. In our clinic we use two techniques for oesophageal resection viz. opening of the thoracic cavity (TT) and without (TH). Thoracic opening involves greater operative stress, longer surgical time, greater risk of bleeding. This could not be proved, neither clinically, nor biochemically following the operation. Showing similar post-operative mortality and morbidity, both techniques hold equal risk for patients.

5.4. For reducing micrometastasis, for easing operability of the oesophageal tumour, patients with advanced disease receive chemo-radiotherapy which in numerous clinical studies shows long term survival. Our studies showed that pre-operative chemo-radiotherapy did not affect post-operative morbidity and organ functions. Mortality although not statistically significant, but in patients who received chemo-radiotherapy, the number of post-operative survivors was high. The reason for this could be better nutrition before the operation and as a result went to the operation under better physiological states. Inflammatory response following the operation did not show the chemo-radiotherapy immunosuppressive side effects.

5.5. In our prospective, randomised clinical trial the effects of exogenous prophylactic radicals like NAC were studied on post-operative morbidity and mortality. Our results showed that besides lower serum CRP levels, NAC prophylaxis - together with placebo - other tests both clinical and biochemical parameters did not show

statistically significant effect on morbidity, mortality and inflammatory response following surgery. The above mentioned results do not support the routine pre-operative use of NAC in oesophageal surgery.

5.6. One of the aims of our prospective, randomised clinical trial was to study the preventive administration of glutamine to patients who underwent oesophageal resection due to tumour, their post-operative complications and inflammatory response following surgery. Based on our results, preventive administration of glutamine has no effect on post-operative morbidity and mortality, thus its routine use is not advisable.

Acknowledgements

I owe sincere gratitude to those who helped me create and complete this work:

Firstly my **Parents**, who helped me initiate my studies and my profession, always stood by me and supported my work, without their support, I would have never completed this work.

A special vote of gratitude to my wife Bea and my son Zsombor. During the entire length of the study took my absence with endless tolerance.

Our department leaders, Prof. Miklos Tekeres and Prof. Lajos Bogar, whose professional help, and evergreen humaness were always available with useful advice and help.

My program leader, Prof. Miklos Kellermeyer, who with his distinguished attention guided and helped me in my work throughout.

Prof. Péter Horváth Örs, dr. László Cseke, dr. András Papp, dr. Gábor Varga, for the marvellous co-peration between the two departments.

dr. Zsolt Molnár, and dr. István Bártai, who inspired me in my work and always availed professional advice.

Thank You dr. Tamás Kőszegi, for his continuous useful advice and help in my laboratory work.

I thank dr. Vera Juhász, dr. Ildikó Tóth és dr. Tamás Szakmány and dr. Subhamay Ghosh without whom this work would have taken years to complete.