

A mátrix metalloproteinázok és szöveti inhibitoraik változása szisztémás gyulladásos és revaszkularizációs kórképekben

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Nagy Bálint

**Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Pécs, 2017.**

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola (D94)

Doktori Iskola vezető: Dr. Kovács L. Gábor

Programvezető: Dr. Jancsó Gábor

Témavezetők:

Dr. Mühl Diána

Egyetemi docens

Dr. Lantos János

Egyetemi docens

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	iii
Ábrajegyzék.....	v
Táblázatok jegyzéke	vi
Rövidítések	vii
1. Bevezetés.....	1
1.1 A szepszis és a hozzá kapcsolódó fogalmak rendszere.....	1
1.2 A szepszis epidemiológiája, társadalmi és gazdasági jelentősége	7
1.3 A SIRS és a szepszis kezelése.....	9
1.4 Az extracelluláris mátrix (ECM) és főbb sajátosságai.....	13
1.5 A fehérvérsejtek szerepe az ECM és a mátrix metalloproteináz-szöveti inhibitor (MMP-TIMP) rendszer interakciójában	14
1.6 A mátrix metalloproteináz (MMP) enzimcsalád	15
1.7 Mátrix metalloproteinázok szöveti inhibitorai (TIMP).....	16
1.8 Az MMP-TIMP rendszer szisztémás gyulladásokban.....	17
1.9 Az MMP-TIMP rendszer szerepe a szisztémás gyulladásokhoz társuló szervi diszfunkciókban.....	20
1.10 Az iszkémiás-reperfúziós károsodás (IRI) jelentősége és folyamata	21
1.11 Az MMP-TIMP rendszer aktiválódása iszkémia-reperfúzió során	22
1.12 Az MMP-TIMP rendszer agyi iszkémia-reperfúzió során.....	23
1.13 A karotis endarterektómia (CEA) és szerepe az agyi keringészavarral járó kórképek kezelésében	24
1.14 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálatai CEA műtétek kapcsán	27
2. Célkitűzések	28
2.1 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben.....	28
2.2 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata súlyos szepszisben szenvedő betegeknél.....	28
2.3 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata CEA műtéten átesett betegeknél.....	29
3. Módszerek	30
3.1 Vizsgálataink kutatásetikai háttere	30
3.2 Beteganyag	30
3.2.1. Az MMP-TIMP rendszer égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben, betegek, beválasztási és kizárási kritériumok	30
3.2.2. Az MMP-TIMP rendszer súlyos szepszisben, betegek, beválasztási és kizárási kritériumok	31

3.2.3.	Az MMP-TIMP rendszer CEA műtéten átesett betegeknél, betegek, beválasztási és kizárási kritériumok	32
3.3	Kontroll csoportok	33
3.4	Kezelés	33
3.4.1.	Az MMP-TIMP rendszer égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben	33
3.4.2.	Az MMP-TIMP rendszer súlyos szepszisben	34
3.4.3.	Az MMP-TIMP rendszer CEA műtéten átesett betegeknél	34
3.5	Mérési módszerek.....	36
3.5.1.	Mintavételezés módja és gyakorisága	36
3.5.2.	A minták feldolgozása és az MMP-TIMP mérések metodikája	36
3.6	Statisztikai módszerek	37
4.	Eredmények	38
4.1	Az MMP-TIMP rendszer változása égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben.....	38
4.2	Az MMP-TIMP rendszer változása súlyos szepszisben.....	41
4.3	Az MMP-TIMP rendszer változása CEA műtéten átesett betegeknél.....	45
5.	Megbeszélés	49
5.1	A szisztémás gyulladások kapcsán végzett MMP-TIMP vizsgálatok eredményeinek megbeszélése	49
5.2	A karotisz endarterektómia során végzett MMP-TIMP vizsgálatok eredményeinek megbeszélése	55
5.3	Összegzés	58
6.	Tézisek	60
7.	Irodalomjegyzék	62
8.	A szerző publikációi	74
9.	Köszönetnyilvánítás.....	78

Ábrajegyzék

1. ábra. Infekció, SIRS és szepszis, valamint a kiváltó okok viszonyrendszere	2
2. ábra. A szepszis molekuláris mechanizmusa.....	5
3. ábra. Az MMP-k domén szerkezete	16
4. ábra. Az MMP-k szerepe lokálisan zajló gyulladásos folyamatokban	18
5. ábra. Az MMP-k szerepe szisztémásan zajló gyulladásos folyamatokban.....	19
6. ábra. MMP-9, TIMP-1 és MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek SIRS-ben.....	39
7. ábra. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 és TIMP-2 plazmaszintek súlyos szepszisben .	42
8. ábra. MMP/TIMP plazmaszintek súlyos szepszisben	43
9. ábra. MMP-9, TIMP-1 és MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek CEA kapcsán.....	47

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat. A SIRS diagnosztikus kritériumai.....	2
2. táblázat. A korai szepsziskezelés aktuális ajánlásai	10
3. táblázat. Rivers-féle célértékek a korai célorientált szepsziskezelésben.....	11
4. táblázat. A SIRS-ben szenvedő betegek demográfiai és klinikai adatai	38
5. táblázat. A szeptikus betegcsoport demográfiai és klinikai adatai	41
6. táblázat. A CEA és a kontroll csoport demográfiai és klinikai adatai.....	45

Rövidítések

ABSI	= rövidített égés súlyossági index
ADP	= adenozin difoszfát
ALI	= akut tüdőkárosodás
APTI	= aktivált parciális tromboplasztin idő
ARDS	= akut respiratórikus distressz szindróma
AUC	= görbe alatti terület
BAL	= bronchoalveoláris lavázs
BBB	= vér-agy gát
BSA	= égett testfelszín
CCT	= kirekesztési idő
CEA	= karotisz endarterektómia
CREST	= Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial
CRP	= C-reaktív protein
DAMP	= sérüléshez társuló molekuláris mintázat
DIC	= disszeminált intravaszkuláris koaguláció
ECM	= extracelluláris mátrix
ECST	= European Carotid Surgery Trial
EDTA	= etilén-diamin-tetraecetsav
ESC	= European Society of Cardiology
ESICM	= European Society of Intensive Care Medicine
ESVS	= European Society for Vascular Surgery
FiO₂	= belélegzett oxigén hányados
IL	= interleukin
iNOS	= indukálható nitrogén-oxid szintáz
INR	= nemzetközi normalizált ráta
IQR	= interkvartilis tartomány
IRI	= iszkémiás-reperfúziós károsodás

ITO	= intenzív terápiás osztály
MAP	= artériás középnyomás
MIP	= makrofág gyulladásos protein
MMP	= mátrix metalloproteináz
MODS	= többszervi elégtelenség pontrendszer
MOF	= többszervi elégtelenség
NASCET	= North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NF-κB	= nukleáris faktor kappa B
PaO₂	= artériás parciális oxigéntenzio
PCT	= procalcitonin
PiCCO	= pulzuskontúr szívindex
PMN	= polimorfonukleáris fehérvérsejt
POCD	= posztoperatív kognitív diszfunkció
ROS	= oxigén eredetű szabadgyök
SAPS	= Simplified Acute Physiology Score
SCCM	= Society of Critical Care Medicine
SIRS	= szisztémás gyulladásos válasz szindróma
SOFA	= Sequential Organ Failure Assessment
SPSS	= Statistical Package for the Social Sciences
SSC	= Surviving Sepsis Campaign
TGF	= transzformáló növekedési faktor
TIA	= tranziens iszkémiás attack
TIMP	= mátrix metalloproteináz szöveti inhibitor
TNF	= tumor nekrosis faktor
WHO	= World Health Organization

1. Bevezetés

1.1 A szepszis és a hozzá kapcsolódó fogalmak rendszere

A szepszis (σήψις) a gyógyítás történetének egyik legrégebbi és talán legnehezebben meghatározható kórképe¹. Számos neves orvos-kutató, közöttük Hippocrates, Galenus, Lister, Fleming, Semmelweis és Pasteur is igyekeztek a kórkép mibenlétét megérteni, e betegséget meghatározni. Részben ennek is köszönhető, hogy nagyszámú feljegyzés áll rendelkezésre a gyulladások és a szepszis tünettanáról, valamint a kórokairól alkotott elképzelésekről^{2,3}. Mindezek ellenére az első modernkori szepszis definíció sokat váratott magára. Az American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine munkacsoportja 1991-ben határozta meg a szepszis fogalmát, illetve a hozzá szorosan köthető fogalmakat (szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS), infekció, bakterémia, többszervi elégtelenség (MOF)) és azok egymáshoz való viszonyát (1. ábra), melyet 1992-ben publikáltak⁴. E definíciórendszer módosítások mellett széles körben elterjedt, mind a kutatók, mind a beteg gyógyító klinikusok előszeretettel használták az eltelt negyed század során⁵. A szerzők közül azóta gyakran csak Roger C. Bone nevéhez kötött rendszer az elmúlt évtizedek e tárgyú kutatásainak alapkőve lett. Szinte minden, ebben a témakörben zajló vizsgálat beválasztási kritériumait erre alapozva állították fel az elmúlt 25 évben, ennek minden előnyével és hátrányával együtt.

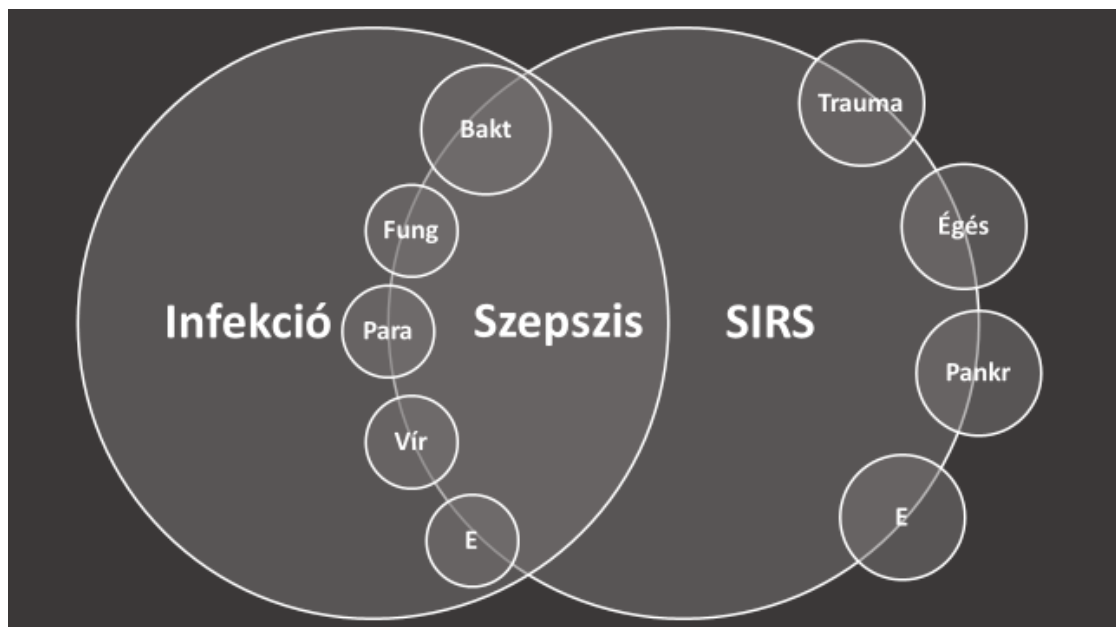
Az alábbiakban a Bone-féle kritériumrendszer alapján meghatározzuk a dolgozat értelmezéséhez elengedhetetlen fogalmakat⁴:

- Az **infekció** egy gyulladásos reakció, melyet mikroorganizmusok jelenléte vált ki a szervezetből vagy a gazdaszervezet egyébiránt steril szöveteinek patogének általi elárasztását jelenti.
- A **bakterémia** kifejezés élő baktérium vérben való jelenlétére utal. A bakterémia analógiájára egyéb kórokozók vérben való jelenlétét virémia, parazitémia, fungémia kifejezésekkel javasolt illetni.
- A **SIRS**-et a kiváltó októl függetlenül zajló nem specifikus gyulladásos folyamatként határozták meg, melyről abban az esetben beszélhetünk, amikor a 1. táblázatban

részletezett négy diagnosztikus kritérium közül legalább kettő teljesül. A gyulladás kialakulásának folyamatában a fehérvérsejtek aktiválódása kiemelt jelentőségű. Leggyakrabban ez az aktiválódás infekció kapcsán, mikroorganizmusok hatására következik be, azonban számos más ok is kiválthatja. A SIRS tehát infekció nélkül is kialakulhat, így okozhatja többek között hasnyálmirigy gyulladás, égés, trauma, iszkémiás-reperfúziós károsodás (IRI) (1. ábra). Komplikációként valamely szerv vagy szervek elégtelenségével kell számolnunk, így veseelégtelenség, szívelégtelenség, akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) vagy a későbbiekben részletezett MOF is kialakulhat.

1. táblázat. A SIRS diagnosztikus kritériumai

Testhőmérséklet	>38 °C vagy <36 °C
Szívfrekvencia	>90/perc
Hiperventilláció	légzésszám> 20/perc vagy artériás parciális széndioxid tenzió (PaCO ₂)<32 Hgmm
Fehérvérsejt szám	>12000 sejt/μl vagy <4000 sejt/μl vagy <10 % éretlen sejtalak



1. ábra. Infekció, SIRS és szepszis, valamint a kiváltó okok viszonyrendszere⁴

Bakt, bakterémia; E, egyéb; Fung, fungémia; Pankr, hasnyálmirigy-gyulladás; Para, parazitémia; SIRS, szisztémás gyulladásos válasz szindróma; Vír, virémia. (Az ábra a szerzői jogok tulajdonosának előzetes írásos engedélyével került felhasználásra.)

- A **szepszis** diagnózisának kimondásához infekció és SIRS együttes fennállása szükséges. Az infekció jelen esetben lehet bizonyított és feltételezett is. Előbbi esetében mikrobiológiai vizsgálat eredménye támasztja alá kórokozó jelenlétét a szervezet egyébiránt steril szöveteiben, míg utóbbi esetben a betegágy mellett dolgozó klinikus a fizikális vizsgálat, laborlelet, képalkotó diagnosztika eredményei alapján feltételezi az infekció jelenlétét. A mikrobiológiai vizsgálatok technikai ideje a súlyos állapotú beteg szempontjából hosszú, illetve gyakran magas az álnegatív eredmények aránya is. Megalapozott klinikai feltételezés nélkül, sok esetben tehát átmenetileg vagy egyáltalán nem lehetne diagnózist felállítani. A betegágy mellett dolgozó klinikus szerepét hangsúlyozzák a 2001-ben a szepszis tárgykörében tartott konszenzus konferenciának Levy és munkatársai által 2003-ban közzétett megállapításai is⁵. A mindennapi klinikai gyakorlatban az, hogy a beteg „széptikusnak tűnik” sokkal nagyobb jelentőségű, mint a kritériumrendszereknek való szigorú megfelelés⁵.

A fent említett, infekcióra és SIRS-re vonatkozó standard kritériumokon túl az alábbi klinikai jelek megléte vagy éppen hiánya segíthet a szepszis diagnózisának felállításában⁵:

- Tudatzavar
- Jelentős perifériás ödéma vagy pozitív folyadékkegyenleg ($> 20 \text{ ml/kg/24 óra}$)
- Hiperglikémia ($>7,7 \text{ mmol/l}$) nem diabéteszes beteg esetében
- Plazma C-reaktív protein (CRP) emelkedett értéke (a referencia tartomány felső határa felett több mint 2 standard deviációval (SD))
- Plazma prokalcitonin (PCT) emelkedett értéke (a referencia tartomány felső határa felett több mint 2 standard deviációval)
- Artériás hipotenzió ($<90 \text{ Hgmm}$), artériás középnyomás $<70 \text{ Hgmm}$ vagy a szisztolés vérnyomás esése $>40 \text{ Hgmm}$, illetve a korra jellemző normál értéknél több mint 2 standard deviációval alacsonyabb értékre való csökkenése.
- Centrális vénás oxigén szaturáció $<70 \%$
- Szív index $>3,5 \text{ l/perc/m}^2$
- Alacsony artériás oxigéntenzió, csökkent oxigénfelvétel ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ Hgmm}$)
- Akut oliguria (óradiurézis $< 0,5 \text{ ml/kg/óra}$) vagy
- Akut kreatinin emelkedés $>44,2 \mu\text{mol/l}$
- Alvadási zavarok ($\text{INR} > 1,5$ vagy $\text{APTI} > 60 \text{ másodperc}$)

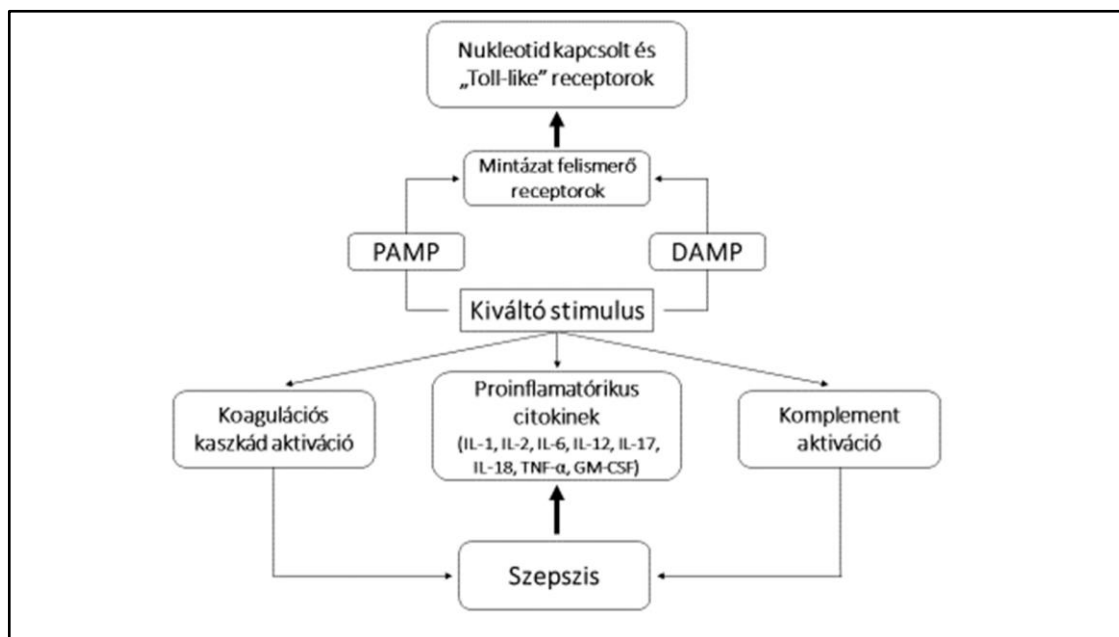
- Ileusz
 - Trombocitopénia (<100000 sejt/ μ l)
 - Hiperbilirubinémia (plazma bilirubin >70 μ mol/l)
 - Emelkedett szérumbilirubin szint (>1 mmol/l) vagy csökkent kapilláris újratelődés, márványozott bőr
- **Súlyos szepszis** esetén a szepszis mellett szervdiszfunkció(k), hipoperfúzió és/vagy hipotenzió jelenik meg. A szerveket, szöveteket érintő perfúziós zavar gyakorta észlelhető laktát acidózis, kezdődő veseelégtelenség (beszűkült óradiurezis), illetve tudatzavar vagy ezek kombinációjának formájában.
- **Szeptikus sokkról** beszélünk amennyiben a fenti állapot megfelelő folyadékpótlás ellenére is fennáll és a beteg szöveti perfúziója csak vazopresszor(ok) adása mellett rendezhető. Utóbbi állapot több szerv akutan kialakuló funkciózavarával társulhat, mely esetben **többszervi elégtelenségről (MOF) beszélünk**. A halálozás nagyban függ az érintett szervek számától, így a MOF kialakulását az egyik legsúlyosabb szövődménynek tekintjük.

A szeptikus többszervi elégtelenségben érintett szervek, szervrendszerek és a hozzájuk kapcsolódó kórképek Marshall és munkatársai nyomán⁶:

• Központi idegrendszer	Enkefalopátia
• Szív és érrendszer	Sokk, laktát acidózis
• Tüdő	ARDS
• Vér	DIC, leukopénia, trombocitopénia
• Vese	Akut tubuláris nekrozis
• Gasztrointesztinum	Stressz fekély, ileusz
• Máj	Hiperbilirubinémia

Szepszis kapcsán az elmúlt évtizedekben számos pontrendszert fejlesztettek ki, melyeknek az elsődleges célja a halálozás becslése volt, ezek közül a két leggyakrabban használt a „Multiple Organ Dysfunction Score” (MODS) és a „Sequential Organ Failure Assessment” (SOFA)^{6,7}. E pontrendszerek használata javasolt továbbá a szepszishez kapcsolt szervi diszfunkciók megítéléséhez, illetve klinikai vizsgálatok tervezéséhez is⁵.

A szepszishez kapcsolódó molekuláris mechanizmusokat a 2. ábra segítségével mutatjuk be.



2. ábra. A szepszis molekuláris mechanizmusa⁸

DAMP, Sérüléshez társuló molekuláris mintázatok; GM-CSF, Granulocyta-makrofág kolónia stimuláló faktor; IL, Interleukin; PAMP, Kórokozókhoz társuló molekuláris mintázatok; TNF, Tumor nekrozis faktor. (Az ábra a szerzői jogok tulajdonosának előzetes írásos engedélyével került módosításra és felhasználásra.)

Az 1991 óta eltelt 25 év kutatási és klinikai tapasztalatait összegezve 2016-ban Szepszis-3 néven ismételt nemzetközi konszenzus született a szepszis és fogalomkörének meghatározásáról, mely sok szempontból eltér a korábban már ismertetett fogalmak rendszerétől^{4,5,9}. Jelen dolgozat tárgyát képező klinikai vizsgálatok esetében a Bone által leírt fogalmakat és meghatározásokat fogjuk használni tekintettel arra, hogy nem csak a vizsgálatok tervezése és engedélyeztetése során, de még az eredmények közzétételének az idején is ezek alkalmazása volt a nemzetközileg elfogadott. Természetesen az eredmények értelmezése során nem hagyjuk figyelmen kívül a Szepszis-3 definíciórendszerét sem, ezért alább ismertetjük annak legfontosabb elemeit:

- A szepszis és az annak kapcsán kialakuló, életet veszélyeztető szervfunkciós zavarok összessége, mint szindróma, a szervezet infekcióra adott szabályozatlan, nem megfelelő válaszreakciója következtében alakul ki.
- A SOFA pontrendszer alapján számított érték infekció (feltételezett vagy igazolt) következtében kialakuló legalább 2 ponttal történő akut emelkedése szükséges a

szepszis diagnózisához. Ez esetben a halálozás kockázata mintegy 10%-kal emelkedik meg.

- A betegágy mellett a szepszis diagnózisának felállításához a SOFA pontrendszer egy egyszerűsített változatát javasolt használni „quick Sequential Organ Failure Assessment” (qSOFA), melynek elemei a tudatzavar, a hipotenzió (szisztolés vérnyomás <100 Hgmm) és az emelkedett légzésszám (>22/perc). Infekció jelenléte mellett, amennyiben az előbbi 3 kritérium közül 2 teljesül, úgy kimondható a szepszis, mint diagnózis.
- A szeptikus sokk a szepszis egy alcsoportja, mely esetében a fennálló keringési és metabolikus eltérések olyan mértékűek, hogy a mortalitás nagymértékben megnő (>40%).
- A szeptikus sokk diagnózisa abban az esetben mondható ki, amennyiben a szepszis kritériumai fennállnak, a beteg megfelelő folyadékpótlás ellenére vazopresszor támogatásra szorul, hogy az artériás középnyomás (MAP) értéke >65 Hgmm legyen, és a folyadékpótlást követően mért szérumszint > 2 mmol/l.
- A súlyos szepszis és a SIRS fogalmának használata a továbbiakban nem javasolt, mert a Szepszis-3 rendszerében, mint a szepszis koncepciójának újfajta megközelítésében, már nem értelmezhetőek. A SIRS-val szemben a túlzott szenzitivitás, valamint az alacsony specificitás voltak a legfőbb érvek.

A szepszis kapcsán növekvő kutatási és klinikai tapasztalatoknak köszönhetően a kórképről alkotott elképzeléseink is gyorsuló ütemben változnak, így feltehetőleg nem a Szepszis-3 lesz az utolsó definíciórendszer a témakörben, melyet az is jelez, hogy ez utóbbi, megalapozott és új rendszerrel kapcsolatban is már növekvő számú kritikai észrevétel tapasztalható¹⁰.

1.2 A szepszis epidemiológiája, társadalmi és gazdasági jelentősége

A súlyos szepszisben vagy szeptikus sokkban szenvedő betegek kezelése a fejlett világban nagyrészt az intenzív terápiás osztályokon (ITO) zajlik. Az intenzív terápiában a diagnosztikától a monitorozáson, a szervtámogatáson és kezelésen át az ápolásig jelentős fejlődés következett be az elmúlt évtizedekben. Ez a fejlődés párhuzamba állítható a szepszissel és annak intenzív kutatásával. Mindezek ellenére a szepszis továbbra is a kórházon belüli halálozás vezető oka¹¹. Az Egyesült Államokban Angus és munkatársai 6,6 millió kórházi kezelés adatait elemezve igyekeztek felbecsülni a szepszis előfordulási gyakoriságát és a hozzá köthető halálozást¹¹. Az 1995-ben végzett vizsgálat alapján az USA-ban évi 751000-re becsülték a súlyos szeptikus esetek számát, mely 3 eset/1000 lakos előfordulási gyakoriságnak felelt meg. A szeptikus betegek 20%-a igényelt ITO kezelést. Az incidencia egy gyermekkori, átmeneti csökkenéstől eltekintve a kor előrehaladtával meredeken nő: 5-14 év között 0,2/1000, míg 85 év felett 26,2/1000.

A súlyos szepszis kórházi mortalitását 28,6%-osnak, míg a populáció tekintetében a szepszishoz köthető becsült halálozást 9,3%-osnak találták. Utóbbi érték már 1995-ben is összemérhető volt a miocardiális infarktus okozta mortalitási rátával. Martin és munkatársai is a szepszis epidemiológiáját igyekeztek feltérképezni: 1979 és 2000 között 750 millió kórházi kezelés adatait elemezték¹². A vizsgált 22 év alatt a szepszis incidenciája évi 8,7%-kal nőtt, míg 1979-ben 0,8/1000 fő, addig 2000-ben már 2,4/1000 fő volt az előfordulási gyakoriság. A szeptikus esetek számának folyamatos növekedését - az USA mellett más országokban is elvégzett - újabb vizsgálatok is megerősítették¹³⁻¹⁶. Az esetek számának növekedése a prehospitális ellátó rendszereket is jelentősen megterheli, a szeptikus kórképek okán történő mentőhívások száma megháromszorozódott 2000 és 2009 között¹⁷. 1979-1984 között 27,8% volt a szepszis kórházi halálozása, ezzel szemben 1995-2000 között már csak 17,9%¹². 2000 és 2007 között azonban a szepszis okozta halálozás az USA-ban 154159 főről 207427 főre emelkedett¹³. A szepszis vezető haláloki szerepe tehát zömében az incidencia növekedésének tudható be, melyet az intenzív terápia és a szepszis kutatás eredményeinek köszönhető mortalitás csökkenés képtelen ellensúlyozni. Martin és munkatársainak vizsgálata a nem fehér lakosság és a férfiak körében magasabbnak találta az incidenciát és a fekete férfi betegek körében legmagasabbnak a mortalitást. A MOF is magasabb halálozással társult. A fent említett mortalitási ráta csökkenés valószínűleg csak a fejlett nyugati országokra igaz. Egy 2014-ben megjelent, 84 ország 730 centrumát érintő

vizsgálat alapján az összesített halálozási ráta magasabb volt mint 30%¹⁸. Egyes becslések szerint a fejlődő országokban tapasztalt csecsemő és gyermekkori halálozás akár 60-80%-áért is a szepszis tehető felelőssé¹⁹.

Hazánkban 2005-ben, 2010-ben és 2015-ben végeztek kiterjedt vizsgálatokat a szepszis ITO-s incidenciáját és mortalitását tekintve. A vizsgálatokba 2005-ben 789, 2010-ben 866, míg 2015-ben 1013 beteget vontak be. A 2015-ben zajlott vizsgálat két hete során 417 betegnél igazolódott infekció, a betegek 21%-ánál diagnosztizáltak súlyos szepszist, míg 48%-uk vált szeptikus sokkossá. A vizsgálat során az összesített mortalitás 30%-nak bizonyult, azonban ez a súlyos szepszis esetében 16%-ot, míg a szeptikus sokk esetében 49%-ot takart. A 2005-ös és a 2015-ös vizsgálatokat összehasonlítva, az eltelt 10 év során a MOF előfordulási gyakorisága és az ITO ápolási napok száma érdemben nem változott²⁰.

A kórokozók vonatkozásában a nemzetközi irodalmi adatok alapján az infekciót leggyakrabban (30-50%) Gram-pozitív baktérium, azon belül is methicillin érzékeny *Staphylococcus aureus* okozza. A Gram-negatív baktériumok 25-30%-ban tehetőek felelőssé szepszis kialakulásáért, míg a gombák esetében ez az arány 6% körüli. A vírusok és paraziták együttesen mindössze további 6-7%-ot reprezentálnak²¹. A 2015-ben hazánkban végzett vizsgálat ezzel szemben azt mutatta, hogy a Gram-negatív szepszis gyakoribb (56%) a Gram-pozitívnál (36%)²⁰.

A szepszis nemzetgazdasági szempontból nemcsak magas és növekvő incidenciája és a csökkenő tendencia ellenére továbbra is magas mortalitása okán jelentős. A szepszis kezelése igen költséges. Angus és munkatársai által elemzett eseteknél átlagosan 20 nap volt a kórházi tartózkodás hossza, illetve már 1995-ben 22100 USD volt az egy esetre jutó átlagos költség¹¹. Az „Agency for Healthcare Research and Quality” megállapítása szerint a szepszis a legköltségesebb kórkép, melyet az USA kórházaiban kezelnek. A szepszis ezt a „címet” azzal „érdemelte ki”, hogy csak 2011-ben több mint 20 milliárd USD költséget generált kizárólag az USA-ban²². A magas kiadások azonban részben csökkenthetők lennének. Egy felmérés szerint a korai felismerés és megfelelő, „bizonyítékokon alapuló” terápia alkalmazása mellett csak az USA-ban évente 92000 élet lenne megmenthető, 1,25 millióval lehetne csökkenteni a kórházi ápolási napok számát, illetve 1,5 milliárd USD-ral az egészségügyi kiadásokat²³.

1.3 A SIRS és a szepszis kezelése

Már említésre került, hogy a súlyos szepszisben és szeptikus sokkban szenvedő betegeket a fejlett országokban zömében intenzív terápiás osztályon (ITO) kezelik. A SIRS betegek esetében a helyzet azonban nem ennyire egyértelmű. Amennyiben a SIRS-t kiváltó ok (nagy kiterjedésű égés, politrauma, hasnyálmirigy-gyulladás, stb.) önmagában indokolja az ITO kezelést, úgy a SIRS betegek ezen csoportja is az ITO-n kerül elhelyezésre. Egyéb esetben a betegek a kórházak más osztályain vagy akár otthonukban gyógyulhatnak. Utóbbiból is látszik, hogy a SIRS egy igen aspecifikus fogalom, melynek gyakorlati alkalmazhatóságát pro és kontra számos kritika érte az elmúlt években^{24,25}.

A SIRS mint szindróma nem egy önálló betegség, így specifikus kezelése nem is létezik. Vizsgálatok ugyan zajlottak specifikus kezelés irányába (anti-TNF-alfa, anti-IL-1 receptor, antitrombin III., stb), azonban ezek sikertelensége okán jelenleg egyik ilyen terápia alkalmazása sem javasolt. A SIRS-t kiváltó kórképek megfelelő ellátásán túl fontos az esetleges infekciók folyamatos keresése, a folyadék és elektrolit háztartás, valamint a hemodinamika monitorozása. Preventív antibiotikum adása azonban nem indokolt, sőt a multirezisztens törzsek számának növelésén keresztül kifejezetten káros lehet.

A súlyos szepszis és a szeptikus sokk kezelésére a kórképek már részletezett jelentőségét is figyelembe véve kampány (Surviving Sepsis Campaign, SSC) indult neves nemzetközi szakmai szervezetek (European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), Society of Critical Care Medicine (SCCM)) égisze alatt. A kampány célja a kórképek mortalitásának jelentős csökkentése kutatás, evidenciákon alapuló terápiás algoritmusok és az ismeretek terjesztésének útján. A súlyos szepszis és a szeptikus sokk kezdeti kezelési algoritmusát egy 2013-ban megjelent irányelv alapján az SSC időrendi sorrendben alkalmazandó terápiás „nyalábok” formájában tette közzé, melyet a 2. táblázatban ismertetünk²⁶.

2. táblázat. A korai szepsziskezelés aktuális ajánlásai

A súlyos szepszis vagy szeptikus sokk észlelését követő első 3 órán belül elvégzendő feladatok	- Szérum laktát szint meghatározás - Hemokultúra vétele az antibiotikum adását megelőzően - Antibiotikum adása az első egy órában - 30 ml/kg krisztalloid infúzió adása hipotenzió vagy >4 mmol/l feletti laktátszint esetén
A súlyos szepszis vagy szeptikus sokk észlelését követő első 6 órán belül elvégzendő feladatok	- >65 Hgmm-es artériás középnyomás biztosítása folyadékra nem reagáló betegeknél vazopresszor adásával - Perzisztáló hipotenzió vagy >4 mmol/l feletti laktátszint esetén a folyadékstátusz és a szöveti perfúzió újraértékelése - Laktátszint mérésének ismétlése
A folyadékstátusz és a szöveti perfúzió újraértékelése a kezdeti folyadék terápiát követően	- Fókuszált vizsgálat (vitális paraméterek, kapilláris újratelődés, fizikális vizsgálat) megismétlése vagy - Az alábbiak közül két vizsgálat elvégzése: • centrális vénás nyomás (CVP) mérése • centrális vénás oxigén szaturáció (ScvO₂) mérése • ágymelletti szívvultrahang • „fluid challenge” vagy „passive leg raise test”

Mint minden kórkép, így a szepszis esetén is kiemelten fontos a korai felismerés. A szepszis kapcsán zajló élénk kutatások ellenére azonban teljes mértékben specifikus és szenzitív biomarkerrel még nem rendelkezünk, bár a széles körben használt CRP vagy még inkább a PCT azok, melyek segíthetnek a sokkos állapotban lévő betegeknél a sokk differenciál diagnosztikájában, a szeptikus eredet igazolásában vagy épp kizárásában^{21,26,27}. A Rivers és munkatársai által 2001-ben közölt korai célorientált szepsziskezelés a hozzá kapcsolódó 16%-os mortalitás csökkenés okán, az azóta megfogalmazott számos kritikai észrevétel ellenére a jelenleg érvényes ajánlásoknak is az alapját képezi^{28–31}. A Rivers által megfogalmazott korai terápiás célértékeket a 3. táblázat segítségével mutatjuk be, míg a súlyos szepszis és a szeptikus sokk aktuális ajánlásainak megfelelő kezelését alább részletezzük²⁶.

3. táblázat. Rivers-féle célértékek a korai célorientált szepsziskezelésben²⁸

CVP	= 8-12 Hgmm
MAP	> 65 Hgmm
Óradiurézis	> 0.5 ml/kg/h
ScvO2	> 70%

A súlyos szeptikus és szeptikus sokkos betegeknel, amennyiben tüdő ödéma képe nem áll fenn, úgy fontos a krisztalloidokkal (30 ml/kg) és esetleg nem keményítő típusú kolloidokkal történő, gyors folyadékpótlás mielőbbi megkezdése³². Ezzel párhuzamosan a megfelelő mikrobiológiai minták vétele, valamint egy órán belül „ex juvantibus”, széles spektrumú, az érintett szövetekben megfelelő penetrációt mutató antimikrobás (baktérium, gomba, vírus) szer adásának megkezdése javasolt. Legalább két pár hemokultúrás palack levétele mellett a klinikum függvényében tracheaváladék, vizelet, sebváladék, intravaszkuláris kanül vég, stb. mikrobiológiai vizsgálata végzendő. A mikrobiológiai mintavételezés, amennyiben az jelentős (>45 perc) idővesztéssel nem jár, úgy előzze meg az első adag antibiotikum beadását. A minták eredményeinek alapján történő, rezisztencia profilnak megfelelő kezelésmódosítás is fontos eleme az ellátásnak, mely nem csak a kezelés kiterjesztését, de a multirezisztens törzsek kialakulásának megelőzésében igen fontos „deeszkalációt” is magában foglalja. Az infekció forrásának felkutatásában nagy szerepe van a radiológiai vizsgálatoknak (UH, RTG, CT, MR), melyek segíthetnek a szepszis hátterében álló pontos diagnózis felállításában (tüdőgyulladás, tályog, agyhártyagyulladás, stb). Amennyiben a szepszis forrása műtéti úton kezelhető, úgy lehetőség szerint a beavatkozást az első 12 órában el kell végezni, kivéve hasnyálmirigy-gyulladás esetében. Kanül okozta szepszis esetén az eszköz azonnali eltávolítása, új kanül más punkciós helyen történő bevezetése javasolt³³. A kezeléshez célszerű artériás kanül behelyezése, mely nem csak a pontos vérnyomásmérésben, a ritmuszavarok okozta hemodinamikai megingások észlelésében, de a rendre ismételt vérgáz analízisek, laktát szint mérések fájdalommentes kivitelezésében is hasznos. A centrális vénás kanülok alkalmazásával kapcsolatban az irodalom ellentmondásos, sem érdemi előnyt, sem magasabb szövödményarányt nem tudott igazolni, így a klinikai gyakorlat oldaláról észlelt előnyök okán alkalmazzuk azokat a szeptikus ITO-s betegeinknél, különösen a vazopresszorra is szoruló szeptikus sokkos alcsoporthoz^{26,34,35}. Centrális kanül hiányában két nagy lumenű perifériás kanül (14-16 G) behelyezése javasolt. Az óradiurézis és a testhőmérséklet mérésére hólyagkatétert,

illetve kontakt vagy intralumináris hőmérőket alkalmazunk. A tápláláshoz, amennyiben az szükséges, nazogasztrikus szondát vezetünk le. A hipoxia csökkentésére és a gázcsera javítása céljából a légzéstámogatás (invazív vagy noninvazív) korai megkezdése javasolt szeptikus sokkban.

A beteg állapotát a 2. és a 3. táblázatokban foglaltak szerint újraértékelve döntünk a kezelés további folytatásáról. Amennyiben megfelelő folyadék töltöttség mellett is fennáll a hipotenzió ($MAP < 65$ Hgmm), úgy vazopresszor adása javasolt^{36,37}. Az elsőként választandó szer a noradrenalin, mely esetleg helyettesíthető vagy kiegészíthető epinefrin adásával, amennyiben a megfelelő MAP noradrenalinmal önmagában nem érhető el. Vazopresszin (0,03 egység/perc) adható a noradrenalin mellett kiegészítésként vagy dózisének csökkentése céljából. Vese-dózisú dopamin alkalmazása nem javasolt³⁸, azonban dopamin adható, amennyiben a hipotenziót abszolút vagy relatív bradikardia kíséri és az aritmiák kialakulásának valószínűsége alacsony. Dobutamin (maximum 20 mikrogramm/kg/perc) javasolt miokardiális diszfunkcióban és amennyiben a kielégítő folyadék töltöttség és MAP ellenére is hipoperfúziós jelek (magas laktát szint) állnak fenn. Rutinszerű kortikoszteroid adás nem indokolt szepszisben, azonban szeptikus sokk folyadéokra és katekolaminra nem reagáló formájában 200 mg/24 óra hidrokortizon folyamatos adagolása javasolt³⁹. A vérkészítmények tekintetében a transzfúzió szempontjából a restriktív stratégia (hemoglobín < 70 gramm/liter) alkalmazandó, amennyiben iszkémiás szívbetegség, akut vérzés vagy súlyos hipoxiás állapot nem áll fenn⁴⁰. Friss fagyasztott plazma és trombocita adása csak az alvadási paraméterek javítása céljából lehet indokolt, akkor is csak aktív vérzés vagy annak veszélye (műtét, invazív beavatkozás) esetén, rossz alvadási státusz mellett⁴¹. Immunglobulinok vagy szelén alkalmazása jelenleg nem támogatott. A gépi lélegeztetés nem csak a légzési elégtelenség kezelésén keresztül, hanem a légzési munka és a következményesen megnövekedett oxigén felhasználás csökkentésén át is segíti a betegek gyógyulását. A lélegeztetés korai megkezdése mellett a tüdőprotektív stratégia javasolt (pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) alkalmazása, tidál volumen=6 ml/kg, csúcsnyomás < 30 vízcm, a feje vég 30-45 fok közé történő emelése)^{42,43}. A noninvazív gépi lélegeztetés előnyös lehet szelektált betegeknél (alacsony aspiráció veszély, krónikus tüdőbetegség). Restriktív folyadékterápia a tüdőt tekintve előnyösebb lehet, és a keringés szempontjából sem feltétlenül hátrányos a liberális folyadék stratégiával összehasonlítva, így szepszishoz társuló ARDS-ben az előbbi a választandó⁴⁴.

Fentiekén túl a trombózis és a stressz fekély gyógyszeres megelőző kezelése is javasolt⁴⁵. A betegek táplálására az enterális út a választandó, míg a teljes parenterális táplálás amennyiben csak lehet kerülendő. Szoros glükóz kontrol szükséges, különösen a táplálás megkezdését követő periódusban⁴⁶. Veseelégtelenségben a vesepótló kezelések korai alkalmazása javasolt, melyek közül hemodinamikai instabilitás esetén a folyamatos modalitás a választandó⁴⁷. Az esetlegesen szükséges szedációt és izomrelaxációt csak indokolt esetben és a lehető legrövidebb ideig javasolt fenntartani.

A sepszis kezelés további részletezése meghaladja a dolgozat kereteit, ezért utalunk az SSC irányelveire és az e tárgykörben megjelent ajánlásokra^{9,26,48}. A vizsgálatunkba bevont súlyos sepszis betegek esetében alkalmazott kezelést a későbbiekben részletesen bemutatjuk.

1.4 Az extracelluláris mátrix (ECM) és főbb sajátosságai

A mátrix metalloproteinázok (MMP) és szöveti inhibitoraik (TIMP) működének és jelentőségének pontosabb megértéséhez az extracelluláris mátrix részletesebb megismerése szükséges. Az ECM a szövet acelluláris, sejtmentes része, mely zömében intersticiális kollagénekből (I-III. típus), proteoglikánokból, fibronectinből, lamininből, entaktinből, bazális membrán kollagénből (IV. típus) és hialuronsavból áll. Utóbbinak nagy jelentősége van a sejtek migrációjában, adhéziójában és a jelátvitelben is⁴⁹. Az ECM tehát messze nem csak egy passzív struktúra. Amellett, hogy biztosítja a szövetek vázát és homeosztázisát, részt vesz a sejtek közötti interakciókban is. Az intakt ECM által közvetített szignálok a sejtek túlélésében játszanak nagy szerepet, míg az ECM károsodásának hatására olyan jelátviteli utak indulhatnak be, melyek a sejtek apoptózist indukálhatnak. Pontosabban, az ECM vagy annak bizonyos részei (bazális membrán) és a sejtek közötti kapcsolat megszakadása esetén a túléléshez szükséges szignálok elvesztése apoptózist indukál^{50,51}. Az ECM maga mintegy rezervoárként is szolgál a különböző citokinek, proteázok és növekedési faktorok számára, melyek felszabadulása az ECM MMP-k hatására történő átalakulásával párhuzamosan következik be⁴⁹.

Az ECM egy dinamikus struktúra, melyet a folyamatos változás jellemez („remodelling”). Átalakításában kulcs szerepe van az MMP-TIMP rendszernek, mely mind élettani, mind kórélettani folyamatok során aktívan közreműködik. Az MMP-TIMP rendszer szerepe többek között az alábbi élettani és patológiás folyamatokban nyert már

bizonyítást: morfogenezis, növekedés, angiogenezis, sebgyógyulás, reprodukció, tumor invázió és metasztázis, ateroszklerózis, akut és krónikus gyulladások^{52,53}. Gyulladásos folyamatokban az extravazációt, migrációt követően fehérvérsejtek jelennek meg az érintett területen és az MMP-k segítségével az ECM strukturális átalakítása indul meg. E folyamatot tartották sokáig az MMP-k egyetlen szerepének a gyulladásokat tekintve. Az utóbbi idők kutatásai azonban rávilágítottak, hogy a fentiek mellett citokinek és növekedési faktorok is mobilizálódnak és aktiválódnak az MMP-k hatására, így ezáltal az MMP-TIMP rendszernek szerepe van az immunválasz felerősítésében és finomhangolásában is^{52,54}.

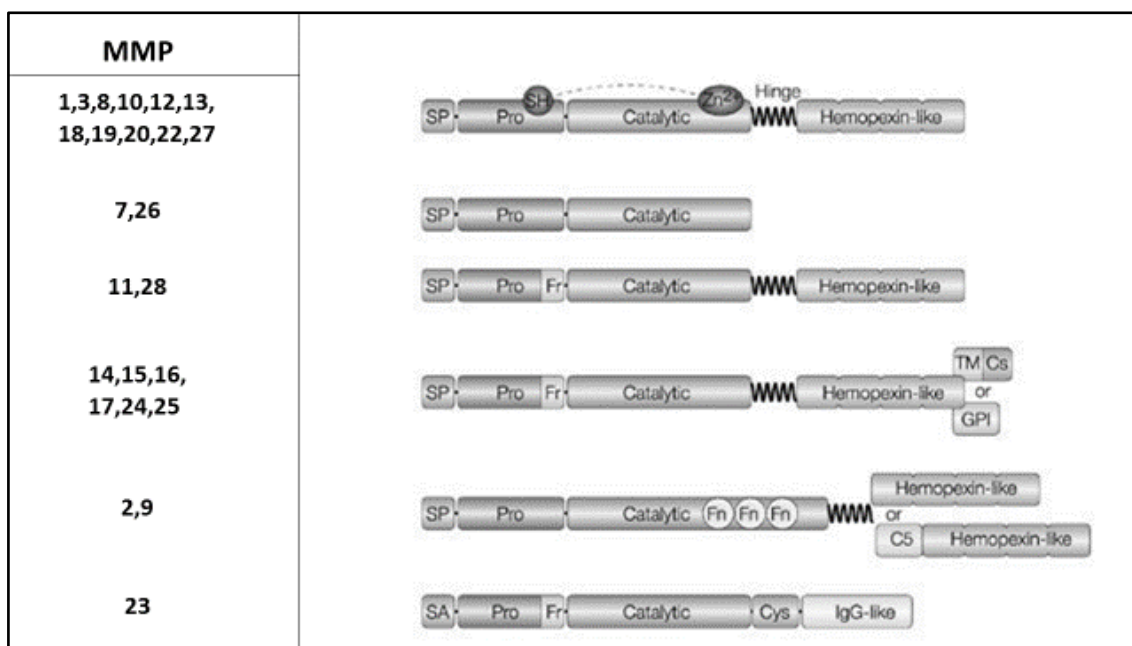
1.5 A fehérvérsejtek szerepe az ECM és a mátrix metalloproteináz-szöveti inhibitor (MMP-TIMP) rendszer interakciójában

A fehérvérsejtek közé tartozó neutrofil granulociták a veleszületett immunrendszer részeként a szervezet első védelmi vonalához tartoznak⁵⁵. A felszínükön lévő receptorok (Toll-like, stb.) segítségével képesek a kórokozókra jellemző, azok felszínén megtalálható, specifikus molekuláris mintázatot felismerni, majd aktivált állapotba kerülni⁵⁶. Az aktivációjuk részeként többek között az L-szelektin expressziója is fokozódik, így lehetővé válik a keringő granulocita aktivált endotéliumhoz való kötődése. A szöveti sérülést, károsodást követően az inzultus helyén kemokinek is felszabadulnak, melyek közül a neutrofilek további szerepét a CXC kemokinek (IL-8) befolyásolják leginkább. Utóbbi hatására megindul a migráció az endotéliumtól az inzultus centrumába a kemokin koncentrációnak megfelelően (kemotaxis). Ezzel párhuzamosan degranuláció és metabolikus aktiváció is bekövetkezik. A kórokozó elpusztítása során azonban nemcsak reaktív oxigén és nitrogén molekulák, hanem proteolitikus enzimek is nagy mennyiségben felszabadulnak⁵⁵. Utóbbiak közé tartoznak az elasztáz, katepszin G, urokináz típusú plazminogén aktivátor, mieloperoxidáz valamint az MMP-8 és MMP-9 is⁵⁷. E felszabaduló proteázok bizonyítottan jelentős és kiterjedt másodlagos szöveti károsodást képesek okozni, azonban hiányukban a neutrofilek migrációja károsodik, így út nyílik a kórokozók és a fertőzés generalizálódása előtt^{55,58}. A proteázok mennyiségének és működésének kontrollálása a szervezet szempontjából tehát kiemelt jelentőségű. A kórokozó fagocitózist követően előre programozott apoptózis indul meg a neutrofil granulocitákban, ezután a maradványokat a makrofágok fagocitálják. Anti-inflammatorikus folyamatok indulnak be, csökken a TNF-alfa koncentráció, míg az anti-inflammatorikus citokinek (TGF-béta, IL-10) szintje megnő⁵⁹.

A pro- és anti-inflammatorikus egyensúly kiemelt jelentőségű a szervezet számára. Számos kórképben, így szepszisben is ez az egyensúly bizonyítottan felborul. Kimutatták, hogy a neutrofil granulociták apoptózisa szignifikánsan csökkent, ami feltehetőleg a magasabb szinten perzisztáló proinflammatorikus (TNF-alfa, IL-1, IL-12) citokineknek köszönhető⁶⁰. A magasabb számban jelenlévő aktív neutrofil granulociták feltehetőleg hozzájárulnak a fokozott szövetkárosodáshoz, így segítik elő a másodlagos infekciók kialakulását. Fenti hipotézist erősíti Morrison és munkatársainak traumás sérültek bevonásával végzett vizsgálata. Akiknél a korai szakban fokozott fehérvérsejt (PMN) apoptózis volt megfigyelhető, szignifikánsabban alacsonyabb volt a SIRS és az infekciók előfordulásának gyakorisága⁶¹.

1.6 A mátrix metalloproteináz (MMP) enzimcsalád

Az MMP-k strukturálisan hasonló, genetikailag azonban különböző meghatározottsággal bíró cink és kalcium függő endopeptidáz enzimek, melyek kutatásának története több mint fél évszázados⁶². Elsőként Gros és Lapiere tettek említést 1962-ben egy kollagenázról (MMP-1) ebihalak egyedfejlődésének vizsgálata kapcsán, melyet követően több mint 25 tagja került leírásra az enzimcsaládnak^{63,64}. Az MMP-k a gerinces szervezetekben a domén szerkezet, az elhelyezkedés és a szubsztrát specificitás alapján tradicionálisan az alábbi csoportokba sorolhatók: az intersticiális kollagént bontó kollagenázok (MMP-1,-8 és -13), a denaturált kollagént (zselatin) bontó zselatinázok (MMP-2 és -9), az ECM-et bontó és más MMP-ket aktiváló stromelizinek (MMP-3, -10 és -11), a sejtfelszíni molekulákat és az ECM-et bontó matrilizinek (MMP-7 és -26), a membrán típusú MMP-k (MMP-14, -15, -16, -17, -24 és -25) és az egyéb csoportba tartozók⁶⁵. A felsorolásból is látható, hogy az ECM alkotók teljes spektrumát képesek az MMP-k bontani, ezen túl számos egyéb komplikált funkciójukra is fény derült⁶⁶. Az MMP-k domén szerkezetét a 3. ábra részletezi. Az MMP-k transzkripciója és szekréciója számos extra- és intracelluláris faktor szigorú szabályozása alatt áll. Legtöbb esetben a szekréciót követően kerül sor az inaktív (zimogén) formában kibocsájtott MMP-k aktiválására. Utóbbi folyamatot szerin-proteázok vagy már aktív formában lévő MMP-k végzik el az extracelluláris térben⁶².



3. ábra. Az MMP-k domén szerkezete⁶⁷

Az MMP-k különböző doménjeinek jelölései: Catalytic, katalitikus domén; C5, V-ös típusú kollagén domén; Cs, citoszol domén; Cys, cisztein; Fn, fibronektin; Fr, furin hasítási hely; GPI, glikozilfoszfatidilinozitol horgony; Hemopexin-like, hemopexin domén; Pro, propeptid; SA, N-terminális horgony; SH, tiol csoport; SP, szignál peptid; TM, transzmembrán domén; Zn, cink. (Az ábra a szerzői jogok tulajdonosának előzetes írásos engedélyével került felhasználásra.)

1.7 Mátrix metalloproteinázok szöveti inhibitorai (TIMP)

Az első szöveti (endogén) inhibitort (TIMP-1) 1970-ben izolálták szérumból, majd a későbbiekben fedezték fel, hogy a TIMP-1 képes gátolni a kollagenázok működését⁶⁸. Napjainkig összesen négy TIMP került leírásra gerincesekben, melyeket a felfedezés sorrendjében TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4 nevekkel illettek. A TIMP-ek kisméretű, stabil fehérjék, melyek az MMP molekulákkal 1:1 arányban nem kovalens kötéseket létesítenek és képesek azok működését gátolni⁶⁹. Ez a gátlás azonban nem specifikus, vagyis az egyes TIMP-ek számos különböző MMP-t képesek gátolni. A TIMP-2 affinitása az MMP-2-höz és az MMP-9-hez bizonyítottan magasabb, mint a TIMP-1-nek, míg utóbbi inkább a pro-MMP-9-hez mutat nagyobb affinitást^{70,71}. A TIMP-1 bizonyítottan alacsonyabb affinitással kötődik az MMP-1, -3, -5 és -19-hez⁷². A TIMP-1 a legszélesebb körben elterjedt endogén inhibitor, a neutrofil granulocitákat leszámítva szinte minden sejt képes termelésére, a legtöbb szövetekből és testnedvekből is kimutatható⁶⁹. Az MMP-k működésének szabályozásán túl a TIMP-ek szerepe bizonyított számos más folyamatban, így a sejtek fejlődésében, differenciálódásában és az apoptózisban is (anti-apoptotikus hatás)⁶⁵.

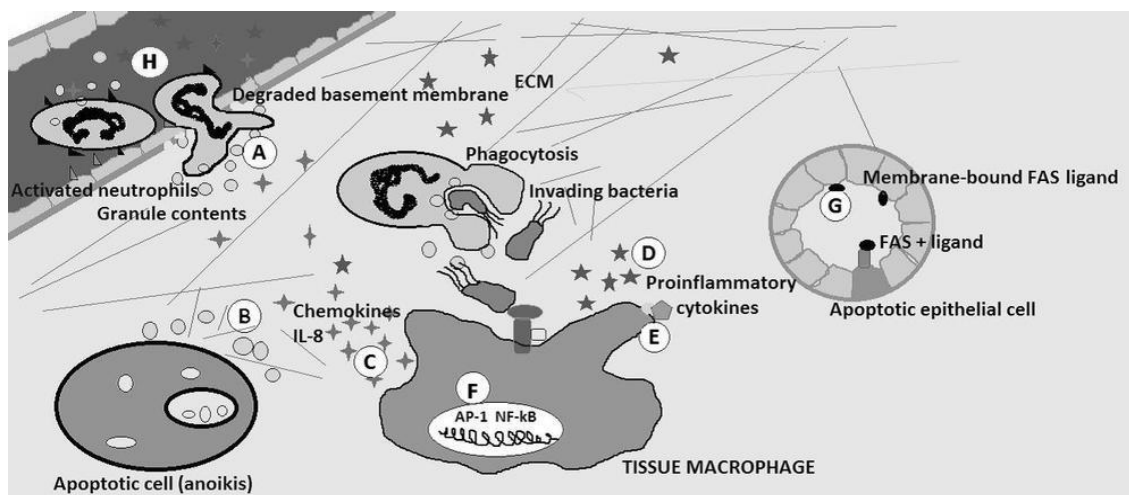
1.8 Az MMP-TIMP rendszer szisztémás gyulladásokban

A szepszis mint kórfolyamat részleteiben történő megértését jelentősen nehezíti, hogy igen nagy számú, egymással extrém komplex kölcsönhatásban lévő gyulladásos mediátor szerepét kell megismerni és értelmezni⁷³. Az akut gyulladások szinte minden fázisában már bizonyított az MMP-TIMP rendszer szerepe és jelentősége⁵³. A bizonyítékok gyűjtése 1997-ben vette kezdetét, amikor Paemen és munkacsoportja páviánokon végzett vizsgálata során észlelte, hogy *Escherichia coli* intravénás beadását követően az MMP-9 szint mintegy 2 órán belül jelentősen megemelkedik⁷⁴. Nakamura 1998-ban 20 septicus beteg bevonásával az elsők között írta le az emelkedett plazma MMP-9 szintet humán szepszisben⁷⁵. Hoffmann 2006-ban a Nakamura által leírtaknak megfelelő eredményt talált az MMP-9 tekintetében és elsőként írt le emelkedett TIMP-1 plazmaszinteket septicus betegeknél, továbbá felvetette a TIMP-1 szintek mortalitással való összefüggését⁷⁶. Lorente és munkatársai 3 évvel később 192 súlyos septicus beteg bevonásával megerősítették a Hoffmann által korábban 37 beteg esetében leírtakat⁷⁷:

- a súlyos septicus betegek TIMP-1 szintje magasabb, mint az egészséges kontrollnál mért értékek,
- a TIMP-1 magasabb a nem túlélő betegcsoportban (AUC=0,68, RR=1,8 amennyiben TIMP-1 > 531 ng/ml).

Fenti vizsgálatok eredményei alapján felvetődött az MMP inhibitorok alkalmazásának lehetősége szepszisben. Az eddig elvégzett vizsgálatok a mortalitás jelentős csökkenéséről és kevesebb, valamint kisebb mértékű társuló szervkárosodásról számoltak be⁷⁸⁻⁸¹. Sajnálatos módon a rendelkezésre álló MMP inhibitorok az enzimes család nem szelektív gátlásával fejtik ki hatásukat, így az eddig lezárult kutatások eredményei alapján érdemben nem tudunk következtetni az egyes enzimek szepszisben betöltött szerepére. A genetikailag módosított, úgynevezett „knock-out” egereken végzett vizsgálatok azonban közelebbi információval szolgálnak az egyes enzimek szerepéről. MMP-8 deficiencia esetében mind a mortalitás, mind pedig a szervkárosodás mértéke kisebbnek bizonyult, ezek a pozitív hatások, feltehetőleg az alacsonyabb fokú kemokin és proinflammatorikus citokin expresszióval, valamint a fokozott antiinflammatorikus citokin termeléssel állnak összefüggésben⁸²⁻⁸⁴. Az MMP-9 esetében elvégzett hasonló vizsgálatok ellentmondásos eredményt hoztak. Míg Dubois és munkacsoportja kedvezőbb túlélésről számolt be, addig más kutatók fokozott szervkárosodást és csökkent

neutrofil funkciókat írtak le^{85,86}. Az MMP-TIMP rendszer szepszisben leggyakrabban vizsgált elemei közül az MMP-8 és a TIMP-1 szerepe tűnik hangsúlyosnak, míg az MMP-9 megítélése ellentmondásos.

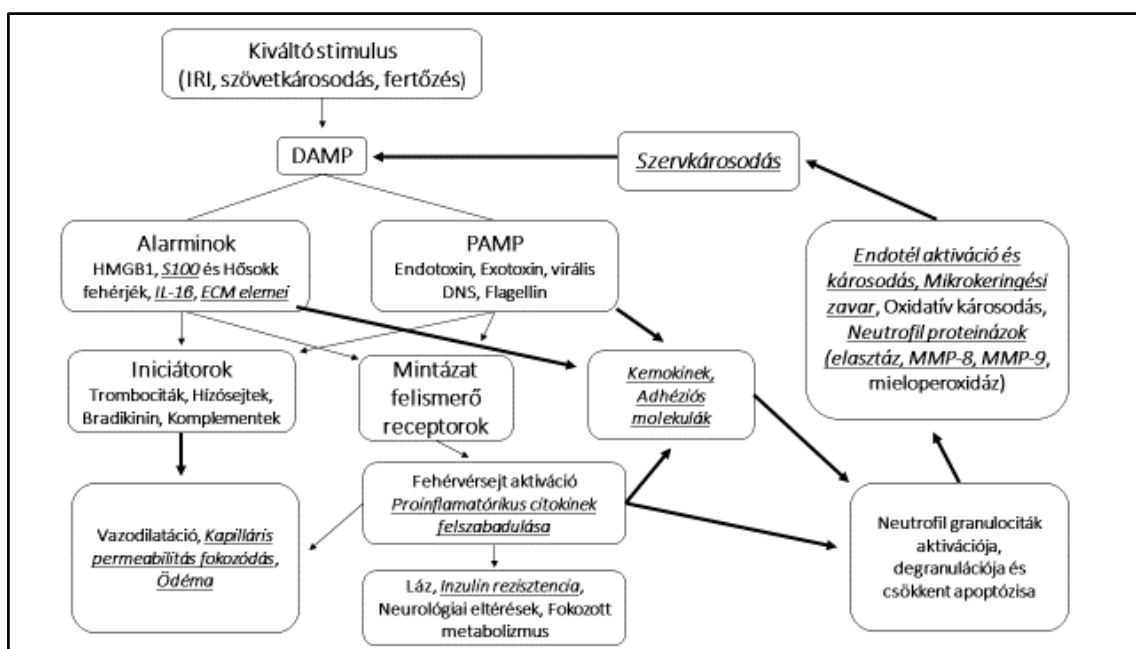


4. ábra. Az MMP-k szerepe lokálisan zajló gyulladásos folyamatokban⁷³

A szövetek bakteriális inváziója immunválaszt indukál (veleszületett immunrendszer), mely során a felszabaduló kemokinek és citokinek hatására bekövetkezik a leukociták és az endotél sejtek aktivációja. Az MMP-7,-8 és -9 szerepét a különböző folyamatokban az ábrán A-H betűvel jelöltük. (A) Az aktivált neutrofil granulociták az endotélhez kapcsolódnak, degranuláció során MMP-k szabadulnak fel, melyek a bazális membrán és az ECM lebontásán keresztül fokozott kapilláris permeabilitást és szöveti károsodást idéznek elő. A neutrofil granulociták extravázációját kemokin koncentráció grádiens segíti. (B) A neutrofilek, makrofágok és egyéb sejtek által felszabadított MMP-k hatására megkezdődik az ECM bontása. Az így felszabaduló ECM komponensek mint alarminok vesznek részt a folyamatban, továbbá segítik a sejtek migrációját és feltehetőleg a bakteriális inváziót is. A bomló ECM-ban hamar elvész a sejt-ECM kapcsolat, e sejtekben következményesen apoptotikus folyamatok indulnak meg. (C) Az MMP-k hatására az IL-8 aktiválódik. (D) Az MMP-k aktiválják az IL-1bétát, valamint részt vesznek az előregedett citokinek bontásában is. A citokinek hatására fokozódik az MMP expresszió a sejtekben. Az ECM bontása során a lekötött növekedési faktorok és citokinek felszabadulnak a mátrixból. (E) A membránhoz kötött TNF-alfa az MMP-k hatására szolubilis, biológiailag aktív citokinné alakul, ami fokozza az MMP expressziót és gátolja a neutrofilek apoptózisát. (F) Az MMP-k feltehetőleg direkt módon képesek aktiválni az NF-kB-t, ami tovább fokozza az MMP-k és a proinflammatorikus citokinek termelését. (G) Az epiteliális sejtek apoptózisa a FAS ligand receptorhoz való kötődését követően indul meg, mely folyamatban az MMP-7 szerepe feltételezhető. (H) MMP-k a keringésbe jutnak. A neutrofilek degranulációja szepszisben lényegében kontrollálatlanul zajlik, ami feltehetőleg érdemi szerepet játszik a folyamat során zajló szöveti károsodásban, a keringési és véralvadási zavarokban. (Az ábra és részei a szerzői jogok tulajdonosának előzetes írásos engedélyével került felhasználásra.)

A SIRS vonatkozásában a rendelkezésre álló vizsgálatok száma sokkal szerényebb. Wang és munkatársai 2014-ben mindösszesen 440 SIRS-ben, szepszisben, súlyos szepszisben és szeptikus sokkban szenvedő beteg bevonásával végeztek kutatást⁸⁷. A szeptikus betegek esetében a Lorente által már korábban leírtakat észlelték, mely mellett eredményeik alapján az MMP-9 és a TIMP-1 is a 28 napos halálozás független prediktorának tekinthető. A SIRS csoportban emelkedett MMP-9 és TIMP-1 volt megfigyelhető a kontrollhoz képest. Az MMP-9 és TIMP-1 növekvő tendenciát mutatott,

amennyiben a SIRS-t, a szepszist, a súlyos szepszist, valamint a szeptikus sokkot, mint egymás utáni, egymásból következő folyamatokat értelmezzük.⁸⁷ Tompa traumát követően SIRS-ban szenvedő betegeknél a kezdetben magas MMP-9 szint fokozatos csökkenése, míg a kezdetben normál tartományban lévő TIMP-1 értékek fokozatos emelkedése volt megfigyelhető, mint időbeli tendencia⁸⁸. SIRS-ban szenvedő és később részben szeptikussá váló betegcsoportot vizsgálva Johnson azt tapasztalta, hogy a szepszis klinikai jeleinek megjelenését megelőzően 60 órával a TIMP-1 szint már emelkedni kezd⁸⁹. Utóbbi eredmény felveti annak az elvi lehetőségét, hogy egy SIRS betegcsoport tagjainál rendszeresen elvégzett TIMP-1 mérés segítségével előre valószínűsíthető, hogy mely betegek válnak a későbbiekben szeptikussá. Fentiek alapján a TIMP-1 tekintetében a SIRS-t indukáló inzultustól a szeptikus sokk kialakulásáig egy jellemző kinetika sejlik fel, miszerint a TIMP-1 fokozatos emelkedést mutat. Az MMP-9 tekintetében ez a kinetika sokkal bizonytalanabb, a fokozatosan csökkenő plazmaszintek mellett a fokozatos emelkedést mutató tendenciára is van irodalmi adat^{87,88}. Az MMP-TIMP rendszer tagjainak szerepét a gyulladások során lokálisan és szisztémásan zajló folyamatokban a 4. és az 5. ábrák segítségével mutatjuk be.



5. ábra. Az MMP-k szerepe szisztémásan zajló gyulladásos folyamatokban⁹⁰⁻⁹²

DAMP, Sérüléshez társuló molekuláris mintázatok; ECM, extracelluláris mátrix; HMGB1, „High mobility group box 1” fehérje; IL, Interleukin; IRI, iszkémiás-reperfúziós károsodás; MMP, mátrix metalloproteináz; PAMP, Kórokozókhoz társuló molekuláris mintázatok. Az aktivált kaszkád klinikailag is észlelhető tüneteket okozó folyamatokat indít be, mely szervkárosodáshoz vezethet. Utóbbi esetben a kaszkád aktivitását tovább fokozó DAMP-ok keletkeznek iszkémia és nekrozis útján. Az ábrán aláhúzással és dőlt betűvel jelölt folyamatok esetében az MMP-TIMP rendszer szerepe az irodalmi adatok alapján feltételezhető vagy bizonyított. (Az ábra a szerzői jogok tulajdonosának előzetes írásos engedélyével került módosításra és felhasználásra.)

1.9 Az MMP-TIMP rendszer szerepe a szisztémás gyulladásokhoz társuló szervi diszfunkciókban

A szisztémás gyulladásokhoz gyakorta társul a különböző szervek, szervrendszerek elégtelensége, melyek száma és mértéke szorosan összefügg a kimenetellel. Szepszisben e szervi elégtelenségek közös, mikroszkópos jellemzői a fokozott kapilláris permeabilitás, a neutrofil granulociták akkumulációja, valamint a szöveti integritás károsodása⁹⁰. Az MMP-TIMP rendszer szepszishoz társuló szervkárosodásokban játszott szerepének tisztázására számos vizsgálat zajlott tekintettel arra, hogy e rendszer tagjai képesek az ECM teljes átalakítására, illetve bizonyítottan részt vesznek az immunválasz szabályozásában, vagyis feltételezhető az összefüggés az észlelt elváltozások és az MMP-TIMP rendszer működése között. Állatkísérletes modellek segítségével igazolták, hogy a szepszis forrásától távol eső szervekben is fokozott az MMP-9 és a TIMP-1 expresszió^{93,94}. Szeptikus betegek plazma mintáiban mért MMP-9 és TIMP-1 értékek pozitív korrelációt mutattak a laktát szinttel, a koagulopátia mértékével, valamint a SOFA pontrendszerrel⁷⁷. A MODS értékek szintén korrelációt mutattak szeptikus betegek bőrén található bullákból vett folyadék MMP-9 szintjével, valamint a szeptikus szervelégtelenség és az MMP-8 tekintetében is pozitív összefüggés volt kimutatható^{84,95}.

A **vese** tekintetében Pagenstecher és munkatársai fokozott MMP-9 aktivitásról számoltak be, mely különösen a kapillárisok falára lokalizálódott, míg Basu és kollégái az MMP-8 biomarker szerepét említik folyadék reszuszcitációra nem reagáló, elhúzódó szeptikus sokkhoz társuló akut veseelégtelenségben^{94,96}.

A szeptikus encefalopátia (delírium), mint a szepszishoz társuló **agyi** funkciózavar az egyik leggyakoribb és legkorábban jelentkező szervi eltérés, melynek hátterében zajló folyamatok még nem teljes mértékben tisztázottak, azonban a vér-agy gát (BBB) és a vér-liquor gát sérülése feltételezhetően szerepet játszik kialakulásában^{83,97}. A BBB károsodásában az MMP-9 szerepe bizonyított, legyen szó égéshez, fertőzéshez vagy éppen iszkémiás-reperfúziós károsodás (IRI) okozta SIRS-hez társuló BBB károsodásról^{98–100}. Ezzel ellentétben Girard és munkatársai azt észlelték, hogy általános ITO betegpopulációban az alacsonyabb MMP-9 plazmaszintek mellett magasabb arányban fordult elő delírium¹⁰¹. A vér-liquor gát integritását az MMP-8 mind szepszisben, mind IRI-hez társuló SIRS-ben képes károsítani, és mivel a vér-liquor

gátnak immunmoduláló szerepet tulajdonítanak, így feltételezhető, hogy az MMP-8 képes a szisztémás gyulladásos válasz modulálására is^{83,97}.

A *máj*elégtelenséget tekintve az MMP-9 hiánya súlyos károsodással társult septicus állatmodellben, míg az MMP-8 tekintetében végzett hasonló vizsgálatok enyhébb fokú funkciózavarról számoltak be. Utóbbi magyarázatoként a csökkent mértékű kemokin termelés és a következményesen kisebb fokú neutrofil migráció említhető^{82,86}.

A *keringési* rendszer tekintetében Lalu és munkacsoportja 2006-ban leírta, hogy septicus állatmodellben az erek vazokonstriktor jellegű szerekekkel szembeni csökkent reaktivitása nagyban csökkenthető egy nem specifikus MMP inhibitor, a doxycyclin alkalmazásával¹⁰². E jelenség nagymértékben függetlennek tűnik az indukálható nitrogén-oxid szintáz enzim (iNOS) által mediált folyamatoktól¹⁰³.

A *tüdő* károsodása, az akut tüdőkárosodás (ALI) és az akut respiratórikus distressz szindróma (ARDS) kapcsán is számos vizsgálat zajlott az MMP-TIMP rendszert érintően. Az MMP-8-ról és az MMP-9-ről igazolódott, hogy mind ALI, mind ARDS esetében emelkedett szintek mérhetőek a bronchoalveoláris lavázs (BAL) során vett mintákban akár felnőtt, akár gyermek esetében^{104–107}. Kong és munkatársai szignifikáns pozitív korrelációt találtak a gépi lélegeztetés szükségességének időtartalma és a BAL folyadék MMP-8 koncentrációja között¹⁰⁶. A TIMP-1 esetében az eddigi eredmények ellentmondások függetlenül attól, hogy a mért koncentrációt vagy a kimenetellel való összefüggést tekintjük.

1.10 Az iszkémiás-reperfúziós károsodás (IRI) jelentősége és folyamata

A csökkent szöveti perfúzió (iszkémia) gyakori velejárója számos kórképnek és sebészeti beavatkozásnak. A szöveti perfúzió helyreállítását (reperfúzió) követően komplex mechanizmusok révén gyulladásos válaszreakció jön létre, mely lokálisan gyulladásos sejtek toborzásával, mediátorok felszabadulásával, az ECM átépülésével, legsúlyosabb esetben a sejtek apoptózisával jár. Esetenként a gyulladásos válasz az egész szervezetre kihat (SIRS), MOF-ot, maradandó funkciózavart, halált okozva¹⁰⁸. Az IRI mértéke nagyban befolyásolja a betegeknél kialakuló szövődeményeket valamint a kórházban eltöltött napok számát.

Tervezetten leggyakrabban a sebészeti beavatkozások vezetnek izolált szervi hipoperfúzióhoz, így a tumorsebészeti, érsebészeti, transzplantációs beavatkozások azok,

melyeknél elsődlegesen számíthatunk IRI-re. Fenti beavatkozások primeren lokálisan kezdődő IRI-vel járnak. Ezzel szemben már a keringésleállás valamint a hemodinamikai sokkal társuló kórképek, így a szeptikus sokk is primeren generalizált iszkémiát okoznak. Fenti kórállapotok bármelyike vezethet generalizált, egész szervezetre kiterjedő gyulladásos válaszhoz, melynek az alapját a kezdetben lokálisan zajló folyamatok adják. Az érintett szövetekben, a keringés helyreállítását követően azonnal jelentős gyulladásos válasz indul meg, mely korai és késő fázisra osztható.

A korai fázisban, a reperfüzió kezdetétől számított első 30 percen belül oxigénben és fehérvérsejtekben dús vér éri el a szöveteket, mely kapcsán megemelkedik a citokinek, kemokinek, komplementek és adhézións molekulák szintje, ez további fehérvérsejtek toborzásához és aktivációjához vezet, valamint oxigén szabadgyökök (ROS) képződésével jár. Utóbbi hatására a sejteket alkotó fehérjék és a citoszkeleton károsodása következik be, mely átmeneti vagy tartós (apoptózis) sejt diszfunkcióhoz vezet. Az elpusztult sejtek a makrofágok aktivációját és további citokinek, kemokinek (TNF-alfa; IL-1 béta; MIP-2) felszabadulását okozzák.

A késői fázisban (6-24 óra) a folyamatosan felszabaduló mediátorok hatására, és a fokozottan expresszálandó adhézións molekuláknak köszönhetően neutrofilek akkumulációja zajlik, melynek következtében további ROS és proteáz felszabadulás figyelhető meg. A kapilláris permeabilitás fokozódásának, a leukociták kitapadásának, valamint a trombociták aktivációjának köszönhetően a szövetek megduzzadnak, mikrocirkulációs zavar, további iszkémia alakul ki¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Végtagot érintő IRI esetén nem ritka szövődmény a kompartment szindróma, melynek késői vagy nem megfelelő kezelése a végtagot vagy akár a beteg életét is veszélyeztetheti¹¹¹⁻¹¹³. A SIRS és a MOF kialakulhat akár az izoláltan egy végtagot érintő IRI következtében is¹¹⁴. A kialakuló SIRS hátterében egyes kutatók a fokozódó gasztrointesztinális permeabilitás lehetőségét is felvetik¹¹⁵. Az újraélesztést követően megfigyelt, mindmáig magas mortalitású gyulladásos válasz kialakulásában is feltehetően jelentős szerepet játszik az IRI¹¹⁶.

1.11 Az MMP-TIMP rendszer aktiválódása iszkémia-reperfüzió során

A reperfüzió során a fent említett módon a gyulladásos válaszban résztvevő sejtek migrációja, akkumulációja jellemzi az érintett szöveteket. Ennek kapcsán megemelkedik a ROS és nitrogén gyökök valamint a proinflammatórikus citokinek szintje. Mind in vitro,

mind in vivo bizonyított, hogy már a kis koncentrációban jelen lévő peroxinitrit és ROS is képes a zimogén formában (inaktív) lévő MMP-k aktiválására^{108,117–119}. Az aktiváció az MMP-k működéséhez elengedhetetlen cisztein-tiol csoport modulálásán keresztül történik. Az MMP aktivitás fokozódása indirekt módon, a TIMP-ek gátlásán keresztül is bekövetkezhet, melyben a peroxinitrit szerepe szintén bizonyított¹²⁰. A reaktív oxigén gyökök már a transzkripció szintjén képesek fokozni az MMP produkciót, aktiválva az NF- κ B helyet a promoter régióban¹²¹. A gyulladásos citokinek (TNF-alfa, IL-1béta) hatására is megemelkedik az MMP-k expressziója hozzájárulva a reaktív oxigén gyökök okozta aktiváció fokozódásához¹²².

1.12 Az MMP-TIMP rendszer agyi iszkémia-reperfúzió során

A normál működés során az agyi erek endotél sejtjei egyáltalán nem vagy csak minimális mennyiségben termelnek proteázokat, azonban iszkémiás inzultust követően az MMP-2 és az MMP-9 termelése nagymértékben megnő, melynek következtében a kis erek és a BBB károsodása, permeabilitásának fokozódása, valamint következményes agyödéma jön létre^{123–128}. E folyamattal párhuzamosan megindul a neutrofil granulociták és a makrofágok extravazációja, iszkémiás szövetekbe történő migrációja a károsodott érfalon és a BBB-n keresztül¹²⁹. A neutrofil granulociták és a makrofágok aktiválódását követően a proteázok termelése tovább fokozódik, mind az MMP-2, mind az MMP-9 koncentrációja jelentősen megnő.

A kezdeti vizsgálati eredmények ellentmondásosak voltak az MMP-k agyi iszkémiában betöltött szerepét illetően. Egyes kutatók a proteázok szöveti átépülésben, gyógyulásban betöltött szerepét hangsúlyozzák, míg mások a károsodás mértékének fokozódását vagy éppen a trombolízishez köthető vérzéses szövődeményeket tulajdonították az enzimek aktivitásának^{125,130}. Montaner és munkacsoportja kardiális eredetű stroke-on átesett betegeket vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy az MMP-9 a stroke korai fázisában, míg az MMP-2 a késői fázisban emelkedik inkább¹³¹. Kórbonctani vizsgálatok az inzultust követő egy héttel nagyszámú neutrofil granulocitát, valamint magas MMP-9 koncentrációt igazoltak az agyszövetben, míg két héttel a stroke-ot követően inkább a makrofágok jelenléte és a magas MMP-2 szint dominált. A korábban már stroke-on átesett betegek magas plazma MMP-2 szintje is a fentieket támasztja alá¹³¹. Állatkísérletes vizsgálatok szintén a fenti MMP-2 és MMP-9 kinetikát igazolták, mely mellett korai TIMP-1 (48 óra) és késői TIMP-2 (5 nap) emelkedésről is beszámoltak.

Ezeket túl szintetikus MMP inhibitor alkalmazásával képesek voltak jelentős mértékben csökkenteni a BBB károsodását és az agyödémát¹²⁴. Ezen eredmények alapján napjainkban úgy véljük, hogy az MMP-9 inkább az akut szakban játszik nagyobb szerepet, és akkor is inkább a másodlagos károsodások kialakulásáért tehető felelőssé, míg az MMP-2 a szöveti regeneráció, átépülés szubakut szereplője. A természetes szöveti inhibitorok közül a TIMP-1 a korai, míg a TIMP-2 a késői folyamatokban vesz inkább részt.

1.13 A karotis endarterektómia (CEA) és szerepe az agyi keringészavarral járó kórképek kezelésében

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) általánosan elfogadott meghatározása alapján a stroke az agyi működés olyan akutan kialakuló globális vagy lokális zavara, mely 24 órán túl is fennáll vagy halált okoz és bizonyítottan nincs más oka, mint az agy vérellátásában bekövetkezett változás¹³². Ezzel szemben az átmeneti agyi vérkeringési zavar (transziens iszkémiás attack, TIA) olyan, más - nem iszkémiás - okkal nem magyarázható, meghatározott vérellátási területen bekövetkező keringészavar, mely legkésőbb 24 órán belül rendeződik, valamint nem jár maradandó neurológiai károsodással¹³². A TIA jelentőségét az adja, hogy stroke-ot megelőző állapotnak tekintendő, mivel a TIA-n átesett betegek 10-15%-a szenved el stroke-ot a TIA-t követő első három hónapban¹³³. A WHO adatai alapján a stroke a második leggyakoribb halálok a fejlett világban, évente több mint 6,7 millió ember halálát okozza, az összes halálozás 11,9%-áért tehető felelőssé. Hazánkban évente 40-45 ezer új stroke esetet regisztrálnak. Szomorú tény, hogy a stroke-ot túlélők mindösszesen csak 10%-a épül fel maradéktalanul, 50%-uk munkaképtelen, míg 30-40%-uk az önálló életvitelre is képtelen lesz¹³³. Fentiekből kitűnik, hogy a stroke primer és szekunder prevenciója kiemelten hangsúlyos feladata a modernkori orvoslásnak.

A stroke 85%-a az etiológiát tekintve iszkémiás eredetű, míg 15%-a a vérzéssel járó hemorrágiás csoportba sorolható¹³³. Az iszkémiás stroke 5 altípusát különbözteti meg a „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST) kritériumrendszer a tünettan és a diagnosztikai eredmények alapján: makroangiopátia, kardiogén embolizáció, mikroangiopátia, egyéb meghatározható etiológia, egyéb tisztázatlan etiológia¹³⁴. A műtéti kezelés (CEA) a makroangiopátiás esetben jön szóba, mely az összes eset több mint 20%-a. Makroangiopátia esetén 85-90%-ban az arteria carotis ágrendszere az

érintett és zömében atheroszklerózis talaján alakul ki az elváltozás, egyéb okok, mint a disszekció vagy a fibromuszkuláris diszplázia elhanyagolható kóroki szerepet töltenek be¹³⁵. A CEA szerepe nemcsak a szekunder prevencióban fontos tekintettel arra, hogy a TIA után a definitív stroke előfordulása is igen gyakori, így a TIA tüneteket mutató betegeknél - megfelelő kivizsgálást követően - végzett CEA műtét a megelőzés része is. A stroke-on átesett vagy TIA tüneteket mutató betegek kivizsgálásának egyik alappillére a duplex ultrahang vizsgálat, melyet mindkét oldali arteria carotis communis-on és a látótérbe hozható ágrendszerén (arteria carotis interna és externa kezdeti szakaszai) is kötelező elvégezni. Legfontosabb információként a szűkület elhelyezkedését, annak mértékét, esetleges elzáródásokat, a plakkok morfológiáját, trombus jelenlétét, bevérvéseket és az intima-média vastagságot szokás megadni¹³⁶⁻¹³⁸. A lumenszűkület mértéke nagyban befolyásolja a beteg további kezelését, így ennek meghatározására nemzetközileg standardizált protokollokat dolgoztak ki, melyek közül az Európai Érsebészeti Társaság (ESVS) a North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) kritériumok alkalmazását javasolja¹³⁹⁻¹⁴¹. A kritériumrendszer szerint a lumenredukció mértéke lehet mérsékelt (<50 %), közép súlyos (50-69 %) és szignifikáns (>70 %).

A műtéti kezeléssel a tünetek meglétének/hiányának, illetve a szűkület mértékének a figyelembevételével születik döntés¹⁴². Randomizált prospektív vizsgálatok, mint a NASCET és a European Carotid Surgery Trial (ECST) bebizonyították, hogy a szignifikáns szűkülettel rendelkező betegek esetében a CEA elvégzése jelentős előnyökkel jár. A 2 éves stroke kockázat fenti csoportban 26%-ról 9%-ra (NASCET), valamint 20,6%-ról 6,8%-ra (ECST) csökkenthető. Közép súlyos, tüneteket okozó szűkület esetében az 5 éves stroke kockázat szintén jelentősen 22,2%-ról 15,7%-ra csökkenthető a NASCET eredményei alapján^{140,141}. Egy 2004-es kutatás azt találta, hogy amennyiben a 75 évnél fiatalabb, szignifikáns szűkülettel rendelkező, tünetmentes betegnél a műtét mellett döntenek, úgy a stroke kockázata a felére csökkenthető¹⁴³. Fentiek figyelembevételével az ESC az alábbiakat javasolja, amennyiben a beteg még nem töltötte be a 75. életévét¹⁴²:

- >70%-os szűkület esetében nemcsak a tüneteket mutató, de a tünetmentes betegnél is műtét javasolt,
- 50% és 70% közötti szűkület esetében csak a tüneteket mutató betegeknél javasolt az operatív ellátás,

- <50%-os szűkület esetében műtét nem javasolt, gyógyszeres kezelés és szoros utánpótlás végzendő.

A konzervatív kezelés része az életmód váltás és a gyógyszeres kezelés, előbbi a dohányzás teljes elhagyását és a testsúly kontrollt célozza meg, míg az utóbbi része a trombocita aggregáció gátlók és a modern koleszterin szint csökkentők, a sztatinek alkalmazása. Előbbi szereket a legtöbb centrumban a perioperatív időszakban is folyamatosan alkalmazzák tekintettel arra, hogy az irodalmi adatok alapján csökkentik a perioperatív stroke rizikóját. Ezeken túlmenően természetesen a krónikus alapbetegségek, mint a hipertónia és a cukorbetegség kezelése, egyensúlyban tartása is létfontosságú.

A Carotid Revascularisation Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) alapján a CEA és a karotisz sztent implantáció egyforma terápiás hatékonyságot mutatott, mindennek ellenére a napi klinikai gyakorlatban az érsebész által végzett CEA műtét mutatkozik jelenleg elterjedtebbnek a két műtéti megoldás közül¹⁴⁴.

A CEA műtétet általános vagy (loko)regionális érzéstelenítésben végzik, melyek közül az ESVS ajánlása alapján az aneszteziológus választ a sebésszel és a beteggel történő egyeztetést követően, tekintettel a beteg állapotára és arra, hogy az irodalmi adatok szerint érdemi különbség nincs a két eljárás között a perioperatív szövődeményeket tekintve^{145–147}. Számos helyen, így a pécsi centrumban is a loko-regional anesztéziában, éber betegeken végzett CEA műtétet részesítik előnyben. Ennek oka, hogy az operált oldali arteria carotis interna kirekesztését követően fellépő agyi hipoperfúzió mértéke a beteg tudatán, verbális és motoros funkcióin keresztül így jobban megítélhető, mint bármely más eddig alkalmazott egyéb eljárásnál (bispektrál analízis, transzkraniális Doppler, elektroencefalogram, stb.). Megoldást jelenthet a narkózisban végzett CEA műtéteknél a fenti problémára az elektív sönt behelyezés, melynek célja, hogy a műtét idejére biztosítsa az operált oldali arteria carotis interna magasabb szakaszának vérellátását. E megoldás elegáns, de nem veszély- és költségmentes eljárás¹⁴⁸. Az érzéstelenített betegen az érsebész az érintett oldali musculus sternocleidomastoideus-al párhuzamosan metszést ejt, majd a vérzéseket és a kisebb ereket ellátva óvatos preparálás mellett eljut a karotisz hüvelyig, melyet megnyitva izolálja az arteria carotis communis-t, valamint az arteria carotis interna-t és externa-t. Intravénás frakcionáltan heparin adása után az érintett szakaszt a keringésből kirekesztik, longitudinálisan vagy az everziós

technikának megfelelően arteriotómiát végeznek, majd a plakk és a törmelék eltávolítását követően az eret direkt érvarrattal vagy foltplasztikával zárják. Amennyiben vérzés nem észlelhető, úgy drén hátrahagyásával zárják a sebet¹⁴⁹. A műtét szövődményei közül a TIA, a stroke, a műteti terület vérzése, a hiperperfúziós szindróma, a posztoperatív kognitív diszfunkció (POCD) és az iszkémiás-reperfúziós károsodás a leggyakoribbak^{150–152}. A 2008-ban kiadott Cochrane vizsgálat eredményei alapján a perioperatív 30 napos mortalitás 1,1%, a stroke rizikó pedig 3,4%¹⁵³. Ezeken a rettegett szövődményeken túl a POCD - mint az iszkémiás-reperfúziós folyamatokkal és így az MMP-TIMP rendszerrel is kapcsolatban álló szubklinikai kórkép – gyakorisága elérheti akár a 30%-ot^{152,154,155}.

1.14 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálatai CEA műtétek kapcsán

Az elmúlt évek kutatásai számos oldalról vizsgálták az MMP-TIMP rendszer szerepét a CEA műtét és szövődményeinek tekintetében, azonban az elvégzett elemzések legalább annyi kérdéssel szolgáltak a témát kutatók számára, mint amennyi érdemi válasszal.

Korai vizsgálatok az MMP-k esetében az ateroszklerotikus plakk instabilitásával és az embolizációval kapcsolatban igazoltak összefüggéseket, felvetve az MMP inhibitorok esetleges plakk stabilizáló szerepét^{156–160}. Az instabil plakkok esetében a kognitív károsodás (POCD) valószínűsége bizonyítottan magasabb¹⁶¹. Az MMP-k közül pedig az MMP-9 esetében áll rendelkezésre a legtöbb adat arról, hogy az enzim expressziója, plazmakoncentrációja, valamint a lokális aktivitása is jelentősen emelkedett instabil plakkoknál^{160,162–164}. Gaudet és munkacsoportja összefüggést is talált a CEA műtétet megelőzően vett plazma MMP-9 koncentráció és a POCD között, azonban a műtétet követően mért MMP-9 esetében ez az összefüggés már nem igazolódott¹⁶⁵. Egy másik vizsgálatban a posztoperatív második napon megemelkedett MMP-9 a műtét alatt elszenvedett mikroembolizáció mértékével függött össze¹⁶⁶. Ezek a látszólag ellentmondásos eredmények feltehetőleg a CEA műtét kapcsán zajló folyamatok komplexitásából és a perioperatív MMP-TIMP dinamika ismeretének hiányából adódnak. A karotisz kirekesztéséig bekövetkező mikroembolizáció, a kirekesztés során fellépő hipoperfúzió, valamint a kirekesztés megszűnését követő hiperperfúzió mind olyan folyamatok, melyek önmagukban is bizonyítottan hatással vannak a betegek kognitív képességeire^{154,155,167}. A perioperatív MMP-TIMP kinetika ismerete nélkül, random módon végzett mérések esetében felmerül a lehetősége az álnegatív eredményeknek.

2. Célkitűzések

2.1 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben

Vizsgálni kívántuk, hogy az égésbetegség okozta SIRS-ben és annak időbeli lefolyása során:

1. van-e szignifikáns változás az MMP-9 és a TIMP-1 plazma koncentrációja tekintetében.
2. kóros-e és miként változik a plazma MMP-9-TIMP-1 aktivitása (MMP-9/TIMP-1 arány).
3. képes-e az MMP-9, a TIMP-1 vagy az MMP-9/TIMP-1 arány előre jelezni a szepszis kialakulását.

2.2 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata súlyos szepszisben szenvedő betegeknél

Vizsgálni kívántuk, hogy súlyos szepszisben és annak kezelése során:

4. észlelhető-e szignifikáns változás az MMP-2, az MMP-9, a TIMP-1 és a TIMP-2 plazma koncentrációja tekintetében.
5. mutat-e összefüggést az MMP-9 és a TIMP-1 kinetika a SIRS-ben tapasztaltakkal.
6. igazolható-e kapcsolat a halálozás és a TIMP-1 szintek között.
7. kóros-e és miként változik a plazma MMP-TIMP aktivitása (MMP-2/TIMP-1; MMP-2/TIMP-2; MMP-9/TIMP-1; MMP-9/TIMP-2 arányok).
8. van-e összefüggés a szepszis betegek MMP-TIMP aktivitása és a szepszis lefolyása között.
9. kapcsolódik-e az MMP-9/TIMP-1 arány szepszisben tapasztalt időbeli alakulása a SIRS-ben észleltekhöz.

2.3 Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata CEA műtéten átesett betegeknél

Vizsgálni kívántuk, hogy a CEA műtetre előjegyzett betegeknél a közvetlen perioperatív időszakban:

10. van-e szignifikáns időbeli változás az MMP-9 és a TIMP-1 plazma koncentrációja esetében.
11. kóros-e és miként változik a plazma MMP-9-TIMP-1 aktivitása (MMP-9/TIMP-1 arány).
12. igazolható-e összefüggés az MMP-9, a TIMP-1, valamint az MMP-9/TIMP-1 arány és a perioperatív szövődmények között.
13. a farmakoterápiás szekunder prevenció befolyásolja-e a plazma MMP-9 és TIMP-1 koncentrációját, valamint az MMP-9-TIMP-1 aktivitást.

3. Módszerek

3.1 Vizsgálataink kutatásetikai háttere

A vizsgálatok tervezését és kivitelezését a 2003-as, majd a későbbi vizsgálatok esetében a 2008-as Helsink Deklarációban foglalt etikai ajánlások messzemenő betartásával végeztük. A Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága előzetes, írásos engedélyének a birtokában kezdtük meg kutatásainkat, melyeket az engedélyezett protokolloknak megfelelően végeztünk. Az egyes vizsgálatokhoz tartozó engedélyek számai:

- Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben: 4282.316-2216/KK15/2011.
- Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata súlyos szepszisben szenvedő betegeknél: 2406/2005.
- Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata CEA műtétek kapcsán: 4330/2011, 4330/2013.

A bevont betegek vagy akadályoztatásuk esetén közeli hozzátartozóik a vizsgálatról és annak menetéről részletes felvilágosítást kaptak, melyet követően a vizsgálat elvégzésébe írásban beleegyeztek.

3.2 Beteganyag

3.2.1. Az MMP-TIMP rendszer égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben, betegek, bevásztási és kizárási kritériumok

Egy korábbi, égett betegek bevonásával végzett vizsgálat során, 2005 márciusa és 2010 májusa között, összesen harmincegy (n=31) betegről gyűjtött vérmintákat használtuk fel retrospektív vizsgálatunk elvégzéséhez. A bevásztási és kizárási kritériumok - az eredeti vizsgálat megegyezően – az alábbiak voltak:

- az égett testfelület nagysága (BSA) nagyobb volt a teljes testfelület 15%-ánál
- a beteg az égési sérülést követő első 6 órában felvételre került osztályunkra
- a beteg megfelelt a SIRS kritériumainak^{4,5}.

Kizárási kritériumok:

- 18 év alatti életkor
- áramütés
- már felvételkor észlelhető bakteriális infekció
- extrém nagy kiterjedésű égési sérülés (BSA > 80%)
- dokumentált krónikus bal szívfél és/vagy veseelégtelenség
- tumoros alapbetegség
- immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelés (például szteroid, citosztatikum, stb.).

3.2.2. Az MMP-TIMP rendszer súlyos szepszisben, betegek, beválasztási és kizárási kritériumok

A vizsgálatba összesen harmincnyolc (n=38) súlyos szepszis kritériumainak megfelelő beteget vontunk be. A súlyos szepszis diagnózisának felállítása és a betegek beválasztása során több pontrendszert (SAPS II, SOFA, MODS) és az aktuális irányelveket is figyelembe vettük, így az alábbi kritériumokat alkalmaztuk⁴:

Beválasztási kritériumok:

- Többszervi elégtelenség (2 vagy több)
- Szepszis okozta hipotenzió és 5 ng/ml feletti PCT szint
- Szepszis okozta szöveti hipoperfúzió

Kizárási kritériumok:

- 18 év alatti életkor
- tumoros alapbetegség
- immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelés (például szteroid, citosztatikum, stb.)

3.2.3. Az MMP-TIMP rendszer CEA műtéten átesett betegeknél, betegek, beválasztási és kizárási kritériumok

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában 2012. január. 01 és 2012. december. 31 között, elektív karotisz endarterektómiára (CEA) előjegyzett betegek bevonásával kezdtük meg ez irányú vizsgálatunkat.

Kizárási kritériumok:

- 18 év alatti életkor
- ismert tumoros alapbetegség
- korábban lezajlott, az életminőséget jelentősen rontó stroke
- immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelés (például szteroid, citosztatikum, stb.)

A bevonni tervezett 66 főből 7 fő elutasította a vizsgálatban való részvételt, míg további 5 fő a kizárási kritériumok miatt nem került bevonásra, így összesen 54 beteg mintáinak vizsgálatát végeztük.

3.3 Kontroll csoportok

- A SIRS-es betegek vizsgálata esetében 10 fő, még a súlyos septicus betegek vizsgálatánál 17 fő egészséges, korban és nemből egyező önkéntes kontrollként történő bevonását végeztük.
- A CEA műtéten átesett betegek vizsgálatánál pedig húsz, érelmeszesedésben szenvedő, szemészeti vizsgálatra érkező beteget vontunk be önkéntes beleegyezésüket követően a kontroll csoportba. Kor, nem, társbetegségek és ezek gyógyszereinek hatástani csoportjai tekintetében nem volt szignifikáns különbség a CEA és a kontroll csoport között. A kontroll csoport tagjain végzett nyaki ultrahang vizsgálat segítségével a szignifikáns karotisz szűkület kizárásra került, mely kórkép hiányát az e tekintetben negatív anamnesztikus adatok és a hiányzó tünettan is alátámasztotta.

3.4 Kezelés

3.4.1. Az MMP-TIMP rendszer égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben

A bevont betegek egyforma kezelésben részesültek, egyikük sem kapott a vizsgálat alatt immunválaszt befolyásoló gyógyszeres kezelést, így szteroid terápiát sem. A betegek folyadékterápiáját transzpulmonális hemodinamikai monitor segítségével vezettük (PiCCO, Pulsion Medical System, München, Németország). A sérülést követő első napon, a hemodinamikai stabilitás elérését követően megkezdjük a betegek enterális táplálását. A műtéti kezelés (kimetszés, graftokkal történő bőr pótlás) az első 72 órában megkezdődött. Egy ülésben 20-30% égett felület került kimetszésre és pótlásra. A műtéteket szükség szerint 3-4 naponta ismételték. Amennyiben a beteg állapota alapján hosszú távú gépi lélegeztetési igény merült fel, úgy a tracheosztómát már az első műtétet megelőzően elkészítettük, így kivédtük a perioperatív koagulopátia okozta esetleges szövődeményeket. A fizikális vizsgálat alapján feltételezett légúti érintettség (arc égés, koromlerakódás a légutakban, stb.) igazolására minden esetben bronchoszkópos vizsgálat történt.

3.4.2. Az MMP-TIMP rendszer súlyos szepszisben

A betegek kezelését, beleértve a folyadék és szupportív terápiát, valamint a szervi elégtelenségek ellátását is, mindvégig az aktuális irányelveknek megfelelően végeztük¹⁶⁸. A folyadék reszuszitáció krisztalloid és kolloid infúziókkal történt. Felvételt követő egy órán belül széles spektrumú antibiotikus terápiát kezdtünk, mely leggyakrabban karbapenemeket jelentett, a klinikum függvényében aminoglikozid kiegészítéssel vagy anélkül. Szeptikus sokk esetében katekolamin (noradrenalin) támogatást kezdtünk, melyet a klinikum függvényében inotróp (dobutamin) kezeléssel egészítettünk ki. Szoros glükóz kontroll mellett fellépő hiperglikémiát gyors hatású inzulin csúszó skála szerinti adagolásával kezeltük. Optimális hemodinamika és folyadékstátusz ellenére is fennálló oliguria esetében kacsdiuretikumot (furoszemid) adtunk, melynek esetleges hatástalansága esetében a betegek intermittáló hemodialízis kezelésben részesültek. Stressz fekély kialakulásának megakadályozására pantoprazolt vagy famotidint alkalmaztunk, míg trombózis profilaxis céljából alacsony molekulásúlyú heparint (enoxaparin vagy fraxiparin) kaptak betegeink. A gépi lélegeztetésben részesülő betegeknél szedáció céljából propofolt használtunk alkalmanként opiáttal kiegészítve. Amennyiben szükséges volt, úgy morfiumot vagy szufentanilt alkalmaztunk analgetikumként a diklofenák és/vagy paracetamol mellett. A bevont betegek közül senki nem részesült drotrekogin alfa vagy trombocita aggregáció gátló kezelésben.

3.4.3. Az MMP-TIMP rendszer CEA műtéten átesett betegeknél

A CEA mint sebészi beavatkozás loko-regionál anesztéziában történt. Az anatómiai tájékozódási pontok felhasználásával a mély és a felületes nyaki plexusok kerültek érzéstelenítésre bupivakain és/vagy lidokain valamint fentanil segítségével. Esetenként a műtét során is szükség volt kiegészítő dózisú helyi érzéstelenítő (lidokain) alkalmazására, melyet a sebész infiltrációs érzéstelenítésként adott az érintett területnek megfelelően. Utóbbi beavatkozásra különösen gyakran volt szükség a karotisz hüvely megnyitásának fázisában. Minden a műtét során végzett beavatkozás az aktuálisan érvényben lévő ajánlásoknak és az ezeken alapuló helyi protokolloknak megfelelően történt^{139,146,149}. A betegek premedikációban zömében nem részesültek, azonban az esetek jelentős részében éber szedáció történt a műtét során propofol segítségével. A beállított célkoncentráció 0,4-1 mikrogramm/ml volt. A műtét során a szöveteket különös

óvatossággal preparálták, disszekálták, hogy a mikroembolizáció kockázatát és az embólusok számát a minimálisra csökkentsék. A betegek tudati szintjének vizsgálatára a Glasgow Coma Score-t alkalmaztuk, melynek különösen a verbális és a motoros komponense volt hangsúlyos¹⁶⁹. Utóbbi vizsgálatára egy, már korábban leírt módszert a „Duck Squeezing Test”-et alkalmaztunk¹⁷⁰. A módszer lényege, hogy a műtét közben a beteg az operált oldallal ellentétes oldali kezében gumikacsát tartott, melyet felszólításra megszorított, a gumikacsa ilyenkor adott sípoló hangja jelezte a műteti team számára a kielégítő motoros választ. A hirtelen kialakult tudatvesztést, tudatzavart, afáziát vagy motoros funkciózavart a kirekesztést követően a csökkent agyi perfúzióhoz társuló funkciózavarként értékeltük. A műtét idejére ilyen esetekben ideiglenes sönt került behelyezésre. A kirekesztési időt (CCT) másodperc pontossággal mértük, majd rögzítettük a narkózis jegyzőkönyvön. Az intraoperatív folyadékpótlást krisztalloid (5-15 ml/kg of Isolyte, B. Braun Medical Ltd., Budapest, Hungary) és esetenként kolloid (5-10 ml/kg of Volulyte 6% 130/0,4, Fresenius Kabi Hungary Ltd., Budapest, Hungary) oldatok alkalmazásával végeztük. A betegek a műtét teljes ideje alatt, illetve szükség szerint a posztoperatív szakban is orrszondás vagy maszkos oxigéntámogatásban részesültek (4-6 liter/perc). A hemodinamikai stabilitás fenntartására kiemelt figyelmet fordítottunk. A műtét megkezdése előtt helyi érzéstelenítésben artériás kanült helyeztünk be az arteria radialis-ba, melynek segítségével invazív vérnyomásmérést végeztünk. Az artériás középnyomásnak (MAP) a műtétet megelőző értéktől való 20%-os eltérését - mely legalább 10 percig fennállt - tekintettük jelentős változásnak, amennyiben az anesztézia kielégítő volt. A vérnyomásmérést efedrin (5-10 mg/bólus) és/vagy fenilefrin (50-200 mikrogramm/bólus) adásával korrigáltuk. A hipertenzív állapotot urapidil (12,5-25 mg/bólus) adásával rendeztük. Neurológiai tünetekkel társuló vérnyomásmérés a megfelelő fenti gyógyszerek azonnali adását indikálta. Az arteriotómiát megelőzően minden beteg 5000-7500 nemzetközi egység intravénás nátrium-heparin adásában részesült.

3.5 Mérési módszerek

3.5.1. Mintavételezés módja és gyakorisága

A **kontroll csoportok** önkéntes tagjaitól mindösszesen egy alkalommal történt vérmintavétel.

A **betegek esetében** a vérminták vétele az ellátásukhoz egyébiránt is behelyezett artériás kanülből fájdalommentesen történt az alábbiak szerint:

- **SIRS-es és szeptikus betegcsoportok:**

Az első mintavételre a szeptikus betegek súlyos szepszis okán történő ITO felvételét követően, még az égett betegek SIRS kritériumainak történő megfelelését követően került sor (első minta). Az ezt követő mintavételekre további 4 (szeptikus betegcsoport), illetve 5 (SIRS betegcsoport) alkalommal, a felvételt követő napok reggelén 7 órakor (második-hatodik minták) végeztük. A reggeli mintavételezés célja, hogy a napközbeni, esetlegesen fájdalmas beavatkozások (műtét, kötőcsere) okozta stressz válasz ne befolyásolja az eredményeket. A hosszabb vizsgálati periódust részben azért is választottuk, mert így feltételezésünk szerint egyaránt elegendő idő áll rendelkezésre a gyulladásos válasz „felszálló” és „leszálló” szakaszának vizsgálatára.

- **CEA betegcsoport:**

A mintavételezést az alábbi négy időpontban végeztük (T₁-T₄): T₁: az artériás kanül behelyezését követően azonnal, a műtét kezdetét megelőzően; T₂: 60 perccel a kirekesztés felengedését követően; T₃: az első posztoperatív nap reggelén 7 órakor; T₄: a harmadik posztoperatív nap reggelén 7 órakor.

3.5.2. A minták feldolgozása és az MMP-TIMP mérések metodikája

Az artériás kanülből vett heparinnal antikoagulált vérmintákat 4 °C-on alacsony sebességgel centrifugáltuk, plazmát izoláltunk, majd utóbbit -80 °C-on tároltuk. A mintákból mértük az MMP-2, az MMP-9, a TIMP-1 és a TIMP-2 plazma koncentrációt „enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) technikával a gyártó utasításainak

megfelelően (R&D Systems, Inc, Minneapolis, MN). Standard MMP-2, MMP-9, TIMP-1 és TIMP-2 görbékkel összevetve spektrofotométer (Multiskan Ascent „microplate” fotométer, Típus: 354; Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) segítségével határoztuk meg ng/ml egységben az MMP-2, az MMP-9, a TIMP-1 és a TIMP-2 plazma koncentrációkat a 450 nanométeren mért fényelnyelés alapján. A mérések a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karának Sebészeti Oktató és Kutató Intézetében (PTE ÁOK SOKI) történtek.

3.6 Statisztikai módszerek

A statisztikai analízisekhez a Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programcsomagnak a 20., majd a későbbiekben a 21. verziószámú változatát használtuk. Adataink elemzését az eloszlás vizsgálatával kezdtük (Kolmogorov-Smirnov teszt). A normális eloszlást mutató paraméterek esetében Student-féle t tesztet, míg a többi paraméter esetében nem parametrikus tesztek (Wilcoxon, Mann-Whitney U-teszt) használtunk. A beteg és a kontroll csoportok adatait Mann-Whitney U-teszt segítségével elemeztük, míg a beteg csoportok adatainak időbeli alakulását Wilcoxon-tesztet használva vizsgáltuk. A vizsgált paramétereknek a minimum, maximum, valamint medián és interkvartilis (IQR, standard 25-75 percentilis) értékeit tüntettük fel. A szignifikáns trendek felkutatásához Jonckheere-Terpstra-tesztet, míg a paraméterek közötti korreláció vizsgálatára Spearman-tesztet használtunk. Egy és többváltozós lineáris regresszió segítségével vizsgáltuk a független változók hatását a függő változókon. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

4. Eredmények

4.1 Az MMP-TIMP rendszer változása égésbetegség kapcsán kialakult SIRS-ben

A bevont betegek demográfiai és klinikai paramétereit a 4. táblázatban foglaltuk össze.

4. táblázat. A SIRS-ben szenvedő betegek demográfiai és klinikai adatai

Demográfiai és klinikai paraméterek	Égett betegek (n=31)
Kor (év)	51 (37-71)
BSA (%)	30 (20-50)
Mély égés (%)	27 (18-35)
Légúti égés (n)	9
Direkt lánghatás okozta égési sérülés (n)	11
Robbanás okozta égési sérülés (n)	6
Forrázás okozta égési sérülés (n)	5
SOFA	7 (5-9)
MODS	5 (3-6)
SAPS II	31 (24-43)
ABSI	8 (7-9)
Veseelégtelenség (n)	10
Hemodialízis (n)	10
ITO tartózkodás (napok)	10 (7-20)

ABSI, Abbreviated Burn Severity Index; BSA, Burned Surface Area; MODS, Multiple Organ Dysfunction Score; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

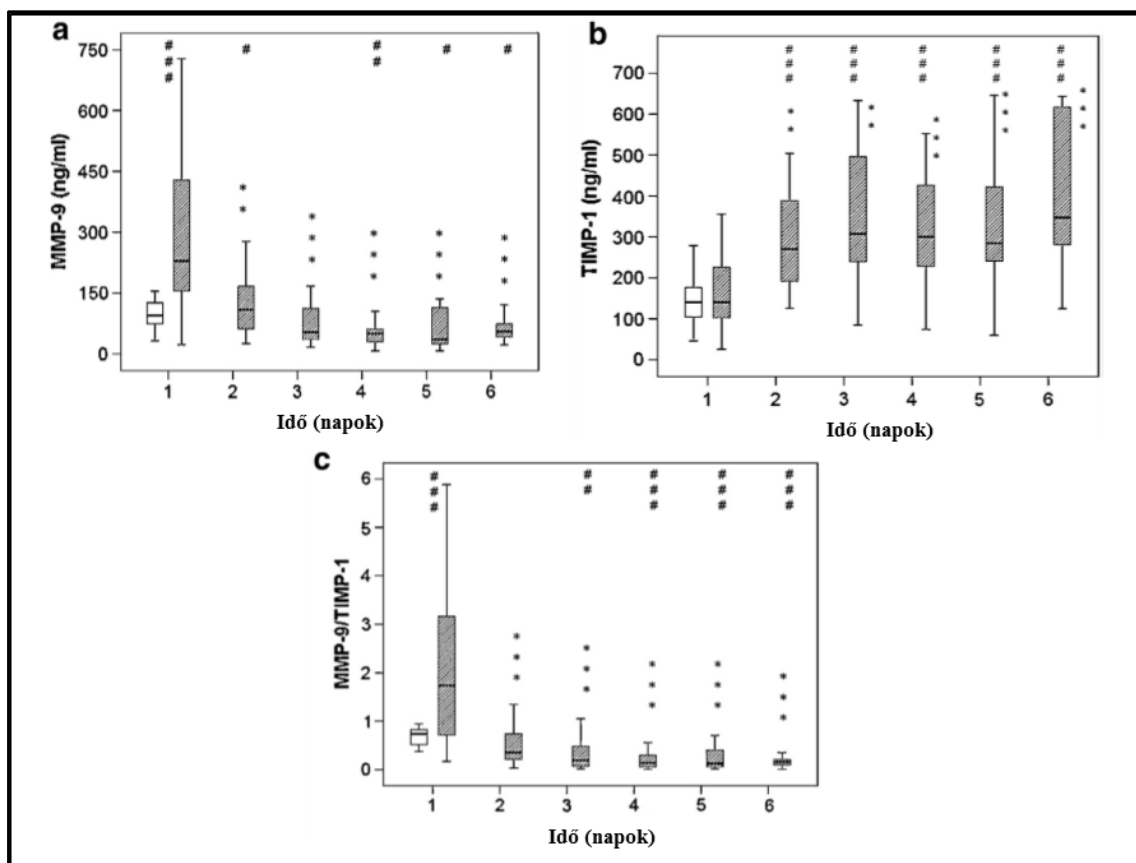
Általánosságban a vezető halálokok égett betegek esetében a szepszis, a légzési elégtelenség, a szívelégtelenség és a veseelégtelenség. Vizsgálatunkban a mortalitás háttérében keringési (67%) és légzési (33%) elégtelenség volt megfigyelhető. A vizsgálat időtartalma alatt nem észleltük a bevont betegeknél szepszis kialakulását, így beteganyagunk jól reprezentálja az égés indukált SIRS-t. Fentiek oka lehet, hogy az égésbetegség egyik rettegett, magas halálozási aránnyal járó szövődménye, a szepszis ritkán alakul ki az égési sérülést követő korai kezelés időszakában. Vizsgálatunk hat napos időablaka a szepszis kialakulását megelőző SIRS időszakra esett. Vizsgálatunk során nem sikerült szignifikáns kapcsolatot találnunk a mért biomarkerek és a betegség súlyosságának kifejezésére gyakorta használt pontrendszerek (MODS, SOFA, SAPS II) között.

Az MMP-9 mérések eredményei

Az MMP-9 szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest az első és második napon, majd a negyedik, ötödik és hatodik napon már szignifikánsan alacsonyabb szérumszintek voltak mérhetőek. A másodiktól egészen a hatodik napig szignifikánsan alacsonyabb MMP-9 értékek voltak mérhetőek a felvételtől kezdve (6a. ábra).

A TIMP-1 mérések eredményei

A TIMP-1 tekintetében felvételtől kezdve nem volt különbség az égett és az egészséges kontroll csoportok között.



6. ábra. MMP-9, TIMP-1 és MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek SIRS-ben

Az MMP-9 (a) és a TIMP-1 (b) plazma szintek, valamint az MMP-9/TIMP-1 (c) arány a SIRS-es és a kontroll csoportban. Az adatokat minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg. Szürke színnel a SIRS-ben szenvedő betegekhez tartozó, míg fehér színnel a kontroll csoporthoz tartozó adatokat jelöltük. „*” szimbólummal a SIRS-es betegcsoporton belüli szignifikáns statisztikai különbséget (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$) adtuk meg az első vizsgálati napon mért értékhez képest, „#” szimbólummal a SIRS-es betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns statisztikai különbséget (# $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$) jelöltük.

A második napra azonban a TIMP-1 szignifikánsan megemelkedett a kontrollhoz képest és a továbbiakban ezen a magasabb szinten maradt a vizsgálati periódus végéig. A TIMP-1 tendenciájában emelkedett a vizsgálat teljes időtartama alatt, így a másodiktól a hatodik napig mért értékek már szignifikánsan magasabbak voltak a felvételi szintekhez képest (6b. ábra).

Az MMP-9/TIMP-1 mérések eredményei

Az MMP-9/TIMP-1 hányados kinetikájában az MMP-9-et követte. A kontrollhoz képest kezdetben szignifikánsan magasabb volt, majd a második napra a kontroll értékek szintjére csökkent. Ezt követően további csökkenés okán a harmadik naptól már szignifikánsan a kontroll szinteknél alacsonyabb értéket mértünk egészen a vizsgálat végéig. E csökkenő tendencia miatt a második naptól a vizsgálat végéig szignifikánsan alacsonyabbak voltak az MMP-9/TIMP-1 értékek mint az első mérési pontban (6c. ábra).

4.2 Az MMP-TIMP rendszer változása súlyos szepszisben

A bevont betegek demográfiai és klinikai paramétereit az alábbi táblázatban foglaltuk össze (5. táblázat).

5. táblázat. A szeptikus betegcsoport demográfiai és klinikai adatai

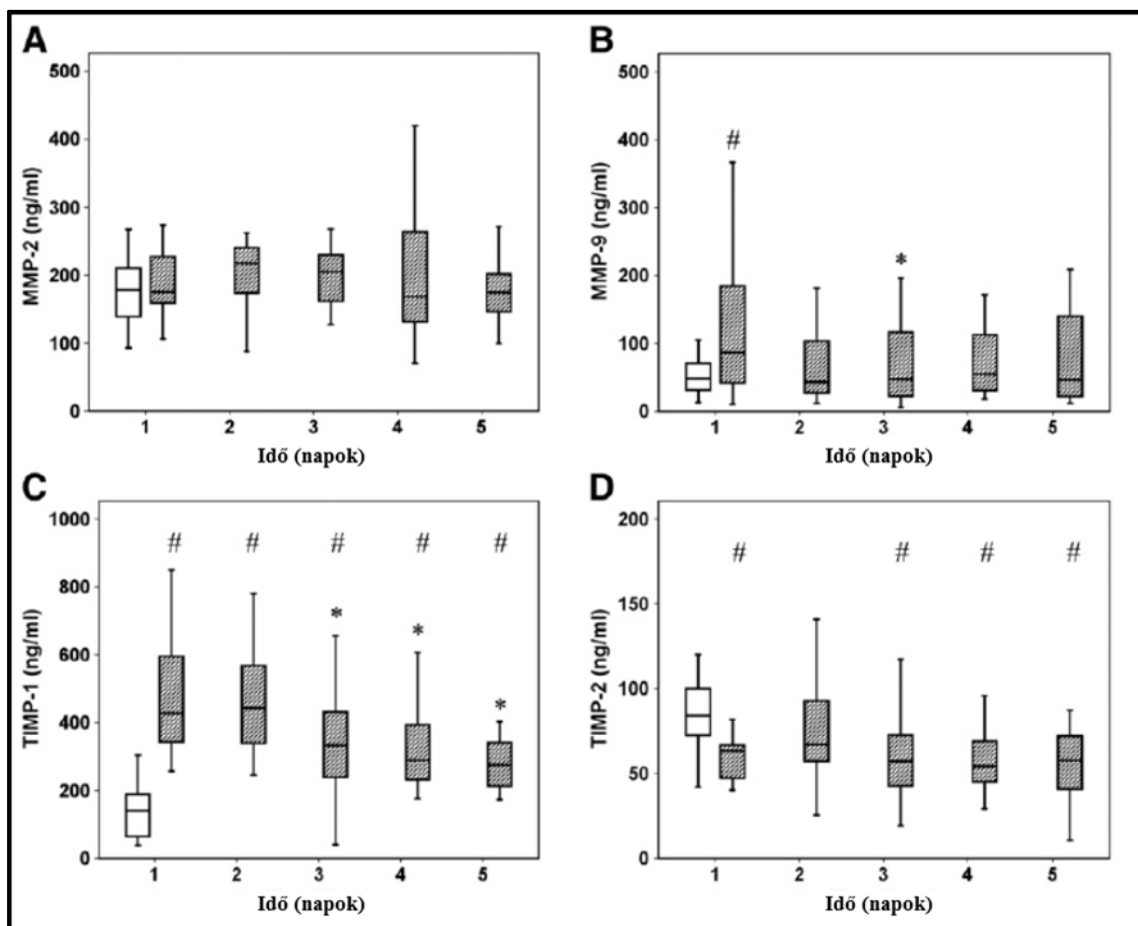
Demográfiai és klinikai paraméterek	Szeptikus betegek (n=38)
Kor (év)	59±13
Nem (férfi/nő)	24:14
Túlélés a vizsgálat során (túlélt/elhunyt) (n)	30:8
Szervelégtelenségek száma	3±1
SAPS II	38±9
SOFA	
Első napon	9,2±3,2
Harmadik napon	8,2±3,7
Ötödik napon	6,5±2,8
MODS	
Első napon	7,2±3,7
Harmadik napon	6,5±3,9
Ötödik napon	4,8±3,5
Tudatzavar (n)	16
Vazopresszor és/vagy inotróp támogatás (n)	33
ARDS (n)	11
Veseelégtelenség (n)	27
Májelégtelenség (n)	14
CRP (felvételtkor, milligram/liter)	225±111
PCT (felvételtkor, nanogram/milliliter)	18±16
Szérum laktát szint (felvételtkor, millimol/liter)	1,9±1

A megadott értékek n=esetszám, illetve átlag ± standard eltérés formájában lettek feltüntetve. ARDS, akut respiratórikus distressz szindróma; CRP, C-reaktív protein; PCT, prokalcitonin

Az MMP és TIMP mérések eredményei

Az MMP-2 esetében nem találtunk szignifikáns eltérést sem a kontroll csoporttal való összevetés, sem pedig a szeptikus csoporton belüli dinamika tekintetében (7A. ábra). Ezzel szemben az MMP-9 már a betegek felvételekor szignifikánsan ($p<0,005$) magasabb volt a szeptikus csoportban a kontrollhoz képest, majd ezt követően csökkenő tendenciát mutatott és a kontroll csoportnak megfelelő értékeket vett fel egészen a vizsgálati

periódus végéig. A septicus betegekben a harmadik nap MMP-9 értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az első napon mért értékek ($p < 0,009$) (7B. ábra). A TIMP-1 a vizsgálat teljes időtartama során szignifikánsan magasabb értékeket ért el a septicus betegek esetében, mint a kontroll csoportban ($p < 0,002-0,004$) (7C. ábra), azonban a septicus csoporton belül csökkenő tendenciát észleltünk, aminek köszönhetően a harmadik, negyedik és ötödik vizsgálati napon már a felvételi értékekhez képest szignifikánsan alacsonyabb TIMP-1 értékeket mértünk ($p < 0,006$). A második nap kivételével minden mérési pontban szignifikánsan alacsonyabb TIMP-2 szinteket észleltünk a septicus betegek körében ($p < 0,05-0,009$) (7. ábra), míg a TIMP-2 szintek a septicus csoportban nem változtak szignifikánsan (7D. ábra).

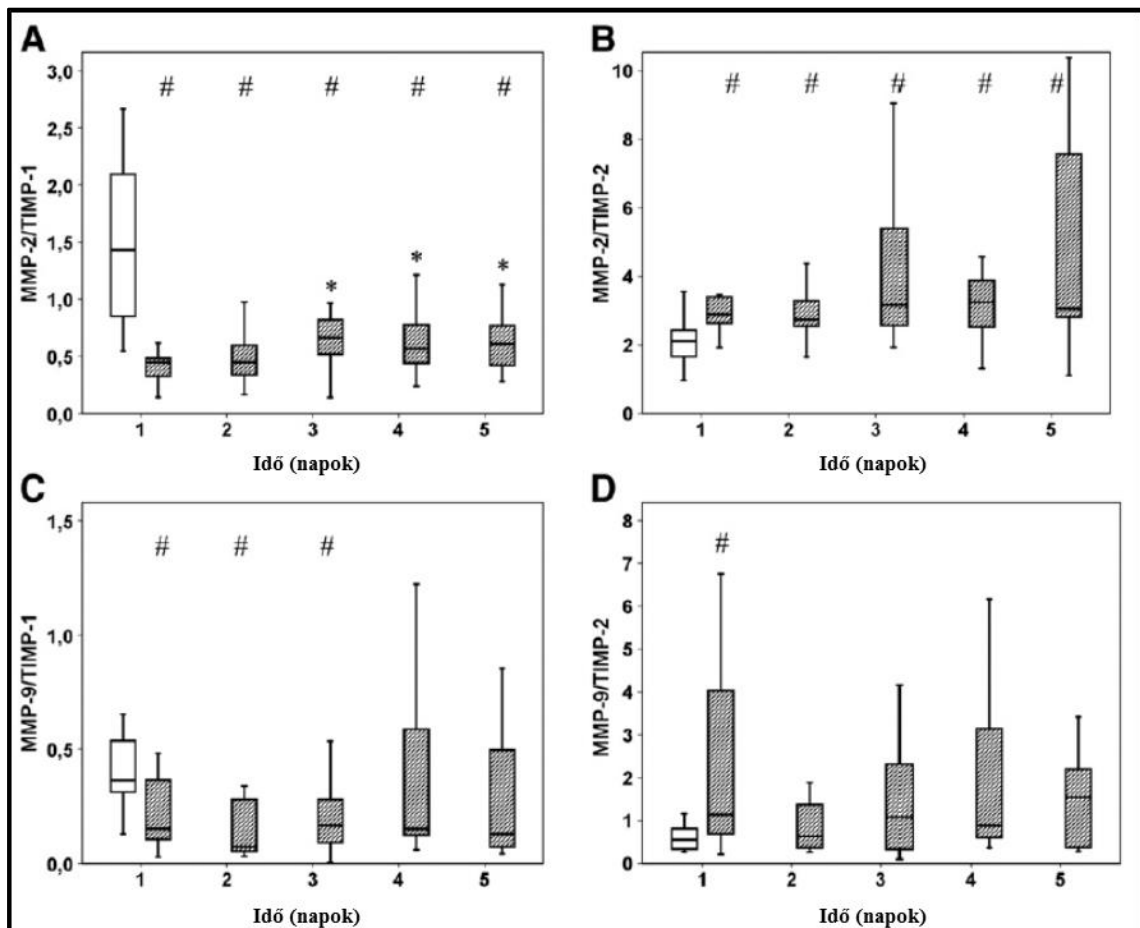


7. ábra. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 és TIMP-2 plazmaszintek súlyos sepszisben

Az MMP-2, MMP-9, TIMP-1 és TIMP-2 plazmaszintek felvételnél és az azt követő négy egymás utáni napon. Az adatokat minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg. Szürke színnel a súlyos septicus betegekhez tartozó, míg fehér színnel a kontroll csoporthoz tartozó adatokat jelöltük. „*” szimbólummal a súlyos septicus betegcsoporton belüli szignifikáns statisztikai különbséget ($p < 0,05$) adtuk meg a felvételi értékhez képest, „#” szimbólummal a súlyos septicus betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns statisztikai különbséget ($p < 0,05$) jelöltük.

Az MMP/TIMP értékek eredményei

Az MMP-TIMP rendszer aktivitásának kifejezésére szolgáló MMP/TIMP hányadosok tekintetében is jelentős eltéréseket tapasztaltunk.



8. ábra. MMP/TIMP plazmaszintek súlyos szepszisben

Az MMP-2/TIMP-1, MMP-2/TIMP-2, MMP-9/TIMP-1 és MMP-9/TIMP-2 plazma mintákban mért értékei felvételtkor és az azt követő négy egymás utáni napon. Az adatokat minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg. Szürke színnel a súlyos septicus betegekhez tartozó, még fehér színnel a kontroll csoporthoz tartozó adatokat jelöltük. „*” szimbólummal a súlyos septicus betegcsoporton belüli szignifikáns statisztikai különbséget ($p < 0,05$) adtuk meg a felvételi értékhez képest, még „#” szimbólummal a súlyos septicus betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns statisztikai különbséget ($p < 0,05$) jelöltük.

Az MMP-2/TIMP-1 arány mindvégig szignifikánsan alacsonyabb volt a szeptikus betegek esetében ($p < 0,004-0,002$), annak ellenére, hogy a TIMP-1 szint csökkenésével párhuzamosan a harmadik naptól kezdve az arány emelkedő tendenciát mutatott ($p < 0,001$) (8A. ábra). Az MMP-2/TIMP-2 minden mérési ponton, érdemi változás nélkül, stabilan emelkedett volt a kontrollhoz képest ($p < 0,03-0,006$) (8B. ábra). Az első három vizsgálati nap tekintetében az MMP-9/TIMP-1 arány mutatkozott alacsonyabbnak a szeptikus betegekben ($p < 0,05-0,008$), azonban a két enzimszint időbeli dinamikájának köszönhetően ez a kontroll értékekkel szemben meglévő különbség a negyedik és ötödik napra már nem szignifikáns formában állt fenn (8C. ábra). Az MMP-9/TIMP-2 csak a felvételi értékek tekintetében mutatott szignifikáns eltérést ($p < 0,006$), míg az összes többi mérési ponton jellemző változási tendencia nélkül, de emelkedett enzim szinteket mértünk (8D. ábra).

4.3 Az MMP-TIMP rendszer változása CEA műtéten átesett betegeknél

A bevont CEA betegek és a kontroll csoport demográfiai és klinikai adatait az alábbi táblázatban foglaltuk össze (6. táblázat).

6. táblázat. A CEA és a kontroll csoport demográfiai és klinikai adatai

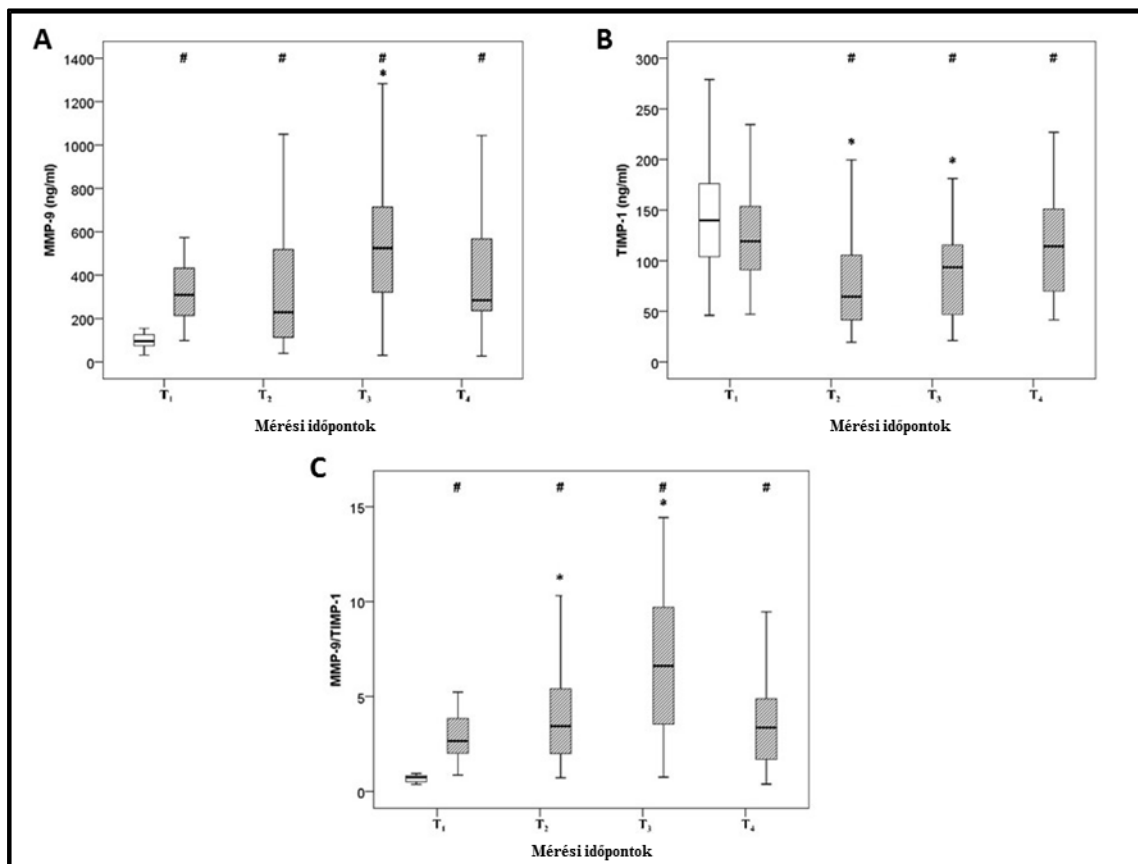
Demográfiai és klinikai paraméterek	CEA betegek	Kontroll csoport
Betegek száma (n)	54	20
Kor (évek)	65 ± 8	60 ± 7
Nem (férfi/nő)	36 / 18	12 / 8
Oldaliság (bal/jobb)	28/26	N/A
A szűkület mértéke (%)	84 ± 8,4	20 ± 11,5
Ellenoldali szűkület >50 %, n (%)	16 (29,6)	0 (0)
Kirekesztési idő (perc)	21,8 ± 6,4	N/A
Tüneteket okozó szűkület, n (%)	28 (51,9)	0 (0)
Társbetegségek		
Hipertónia, n (%)	51 (94,4)	18 (90)
Diabetes mellitus, n (%)	20 (37)	7 (35)
Hiperlipidémia, n (%)	32 (59,3)	12 (60)
Dohányzás, n (%)	18 (33,3)	6 (30)
Gyógyszerek		
Acetilszalicilsav, n (%)	29 (53,7)	10 (50)
ADP receptor antagonist, n (%)	20 (37)	5 (35)
Sztatin, n (%)	32 (59,3)	12 (60)
Intraoperatív szövődmények		
Hipotenzió, n (%)	17 (31,5)	N/A
Hipertenzió, n (%)	17 (31,5)	N/A
Sönt, n (%)	5 (9,3)	N/A
Vérzés >100 ml, n (%)	3 (5,6)	N/A
Tranziens iszkémiás attack, n (%)	5 (9,3)	N/A
Stroke, n (%)	0 (0)	N/A
Posztoperatív szövődmények		
Vérzés, n (%)	2 (3,7)	N/A
Tranziens iszkémiás attack, n (%)	2 (3,7)	N/A
Stroke, n (%)	0 (0)	N/A

A megadott értékeket n=esetszám, illetve átlag ± standard eltérés formájában tüntettük fel.
N/A, nem alkalmazható; ADP, adenosin-difoszfát

Az adatok elemzése során azt találtuk, hogy a vizsgált betegpopulációban az MMP-9 és a TIMP-1 értékek függetlenek voltak az alábbi változóktól: a beavatkozás oldalisága, az ellenoldali szűkület mértéke, nem, dohányzás, diabétesz, hipertónia. A szekunder prevenció gyógyszerei közül az ADP receptor antagonistát szedő betegek esetében az első mérési ponton (T_1) szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabb TIMP-1 szinteket mértünk, míg az acetilszalicilsav és a sztatinok esetében nem tapasztaltunk hasonló eltérést. Az előzetes elemzéseket követően az intraoperatív vérzés és a kirekesztési idő (CCT) kerültek kiválasztásra, mint paraméterek egy végső modell felállításához az MMP-9 tekintetében. E modell segítségével (lineáris többváltozós regresszió) a harmas mérési ponton (T_3) mért MMP-9 értékek teljes variabilitásának 15 %-a magyarázható ($p < 0,05$). Azoknál a betegeknél, akiknél a műtét során sönt behelyezése vált szükségessé, a preoperatív (T_1) TIMP-1 szinteket szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk (Spearman $\rho = 0,35$, $p < 0,05$). A sönt behelyezés szükségességét előre jelző végső modell kialakításához lépcsőzetes, többváltozós logisztikus regressziót használtunk és az alábbi vizsgálati paramétereket határoztuk meg: diabétesz, preoperatív S-100 Béta és TIMP-1. Az általunk alkalmazott modell a betegek esetében 100%-ban képes volt a sönt behelyezés szükségességét előre jelezni (Nagelkerke $R^2 = 1$, Hosmer-Lemeshow teszt $P = 1,00$).

Az MMP és TIMP mérések eredményei

Az MMP-9, TIMP-1 és az MMP-9/TIMP-1 esetében a különböző mérési pontokon (T₁₋₄) tapasztalt eltéréseket a 9. ábra szemlélteti.



9. ábra. MMP-9, TIMP-1 és MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek CEA kapcsán

Az MMP-9, TIMP-1 és MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek az alábbi négy időpontban (T₁-T₄): T₁: az artériás kanül behelyezését követően, a műtét kezdetét megelőzően; T₂: 60 perccel a kirekesztés felengedését követően; T₃: az első posztoperatív nap reggelén; T₄: a harmadik posztoperatív nap reggelén. Az adatokat minimum, maximum, medián és interkvartilis tartomány (IQR) formájában adtuk meg. Szürke színnel a CEA csoporthoz tartozó, még fehér színnel a kontroll csoporthoz tartozó adatokat jelöltük. „*” szimbólummal a CEA csoporton belüli szignifikáns statisztikai különbséget ($p < 0,05$) adtuk meg T₁-hez képest, még „#” szimbólummal a CEA betegcsoport és a kontroll csoport közötti szignifikáns statisztikai különbséget ($p < 0,05$) jelöltük.

A TIMP-1 plazmaszintek az első mérési pont (T₁) kivételével a teljes vizsgálat alatt alacsonyabbak voltak a kontrollhoz képest ($p < 0,05$). A TIMP-1 szintek a műtétet megelőzően (T₁) mért értékekhez viszonyítva szignifikánsan ($p < 0,05$) csökkentek a reperfúzió során (T₂) és az első posztoperatív napon (T₃), míg a harmadik posztoperatív napra (T₄) visszatértek a kiindulási (T₁), műtét előtti értékek szintjére (9B. ábra). Az MMP-9 azonban már az első mérési időpontban (T₁) szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt a kontroll értékekhez képest, és mindvégig ezen a szignifikánsan magasabb szinten maradt a vizsgálat teljes időtartama alatt (T₂₋₄). A műtétet megelőző értékhez (T₁) képest

az első posztoperatív napon (T_3) észleltünk szignifikáns ($p<0,05$) MMP-9 emelkedést, majd ez az emelkedett érték a harmadik posztoperatív napra (T_4) visszatért a preoperatív értékek (T_1) szintjére (9A. ábra). A CEA csoport MMP-9/TIMP-1 értékei a kontrollhoz képest a vizsgálat minden mérési pontján (T_{1-4}) szignifikánsan magasabbak voltak ($p<0,05$). A műtétet megelőző értékekhez (T_1) viszonyítva már a reperfúzió (T_2) során szignifikáns ($p<0,05$) emelkedett MMP-9/TIMP-1 szinteket észleltünk a CEA csoporton belül, melyek az első posztoperatív napra (T_3) tovább emelkedtek, míg a harmadik posztoperatív napra (T_4) visszatértek a preoperatív (T_1) értékek közelébe ($p>0,05$) (9C. ábra).

A kirekesztési idő (CCT) szignifikáns pozitív korrelációt mutatott az életkorral és a cukorbetegséggel (Spearman $\rho=0,35$, $p<0,05$). Az előbbi két változó mellett a dohányzást, mint harmadik független változót - előzetes elemzést követően - kiválasztva többváltozós lineáris regressziós analízist végeztünk, melynek eredménye alapján a betegeinknél mért CCT teljes variabilitásának a 19% volt magyarázható a kiválasztott három változóval ($p<0,05$). Az MMP-9, a TIMP-1 és az MMP-9/TIMP-1 arány valamint a mért CCT-k között azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést.

5. Megbeszélés

Az eredmények értelmezését megelőzően célszerű megemlíteni azon tényezőket, amelyek befolyásolhatják, korlátozhatják a vizsgálatból levonható következtetéseket:

- A betegcsoportok és a kontroll csoportok elemszáma relatíve alacsony volt.
- Mind a három vizsgálat az adatgyűjtés helyét illetően monocentrikus volt.
- A SIRS kapcsán végzett MMP-TIMP vizsgálat jellegét tekintve retrospektív elemzés.
- A SIRS mint fogalom jövőbeni használatát a legújabb, 2016-os definíciórendszer már nem javasolja, többek között arra való tekintettel, hogy túl szenzitív és nem eléggé specifikus.
- Nem kizárható, hogy a vizsgálati periódus során a SIRS-es betegek alapbetegségének (égésbetegség) a kezelése kapcsán végzett beavatkozások, így a kötéscserék és a műtétek esetlegesen befolyásolták a tapasztalt MMP és TIMP értékeket.
- A műtéti beavatkozások okozta szövetsérülés és a következményes hegképződés is hatással lehetett mért paramétereinkre.

5.1 A szisztémás gyulladások kapcsán végzett MMP-TIMP vizsgálatok eredményeinek megbeszélése

A bevezetőben részletezett növekvő incidencia, csökkenő, de továbbra is magas mortalitás és az ezekhez társuló jelentős egészségügyi kiadások okán kijelenthető, hogy a szepszis a modernkori medicina egyik legnagyobb kihívása, mellyel a harcot kizárólag a tudományos ismereteink bővítését követően vehetjük fel eredményesen. Az alapjában véve kutatási célokat szolgáló 1991-es definíciórendszer elérte célját⁴. Az azóta eltelt 25 évben robbanásszerűen megnőtt a szisztémás gyulladásokról közölt publikációk száma. Az 1991 és 2016 közötti időszakot tekintve a „Pubmed” négyszer több találatot regisztrált a „szepszis” kereső szóra, mint az 1991-et megelőző 25 évben. A tudományos vizsgálatok jelentős része a szepszis kialakulásával és annak molekuláris mechanizmusával foglalkozott. A Bone-féle rendszerben a SIRS mint a kiváltó októl függetlenül a szepszis előfutáraként zajló - proinflammatorikus folyamatok összességének következtében kialakuló - szindróma értelmezhető. Annak ellenére, hogy a SIRS a túlzott szenzitivitása és az alacsony specificitása, valamint a szepszis hátterében zajló molekuláris

mechanizmusok jobb megismerése okán már nem szerepel a Szepszis-3 definíció rendszerében, számos múltbéli, értékes vizsgálat alapvető irányát adta⁹. A SIRS mint fogalom kivezetése egyébiránt élénk vitát generált a kutatók körében és a látszólag helyette bevezetett qSOFA is jelentős magyarázatra szorult^{10,171}. A Szepszis-3 mint új nomenklatúra alapján tudományos vizsgálatok érdemben még nem zajlottak, így a bevezetőben részletezetteken túl ez is oka, hogy eredményeink értelmezéséhez a korábbi fogalomrendszert használjuk.

A szöveti sérülés, SIRS, szepszis, súlyos szepszis és a szeptikus sokk, mint időben egymást megszakítás nélkül, egymásból következő módon fellépő kórképek is értelmezhetőek⁸⁷. A szervezetet érő bármely trauma (égés, politraumatizáció, IRI) következtében a proinflammatorikus citokinek (TNF-alfa, IL-8, stb.) szintje megemelkedik, és SIRS képe fejlődhet ki, mely során a lezajló változások utat nyithatnak a kórokozóknak, így a szepszis kialakulásának is^{172,173}. Az, hogy az infekció hatására aktiválódó pro- és antiinflammatorikus folyamatok, valamint a közöttük esetlegesen felboruló egyensúly következtében milyen súlyosságú kórkép (szepszis vs. szeptikus sokk) alakul ki, nagymértékben függ a szervezet endogén jellemzőitől^{1,9,174}.

Az MMP-TIMP rendszer tagjai bizonyítottan fontos szereplői a gyulladásos válaszareakciónak, melyben jelátviteli molekulákként is aktívan részt vesznek⁶⁷. Kevés adat áll még rendelkezésre a SIRS és a szepszis, azok időbeli lefolyása, valamint az MMP-TIMP rendszer kapcsolatáról. Általánosságban ismert, hogy a proinflammatorikus citokinek hatására emelkedik az MMP-9 koncentráció, valamint Johnson és munkatársai megfigyelték, hogy a TIMP-1 szint már több mint 60 órával azelőtt megemelkedik a későbbiekben szeptikussá váló SIRS-es betegekben, hogy a szepszis klinikailag megjelenjen^{89,175}. Lorente és munkatársai a mortalitással is összefüggést mutató, jelentősen emelkedett TIMP-1 értékekről számoltak be súlyos szepszisben⁷⁷. Ezen irodalmi adatok és a dolgozat bevezetésében részletezettek alapján célul tűztük ki az MMP-TIMP rendszer meghatározott tagjainak és a rendszer időbeli dinamikájának a vizsgálatát SIRS-ben és súlyos szepszisben. Az időbeli dinamika vizsgálatával célunk volt, hogy kapcsolatot keressünk a SIRS és a szepszis között a gyulladásos folyamatokban jelentős szerepet játszó MMP-TIMP rendszeren keresztül.

A SIRS-es betegcsoportban kezdetben a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb MMP-9 és MMP-9/TIMP-1 értékeket tapasztaltunk, míg a TIMP-1 tekintetében szignifikáns eltérés nem volt megfigyelhető. Az MMP-9-TIMP-1 rendszer

időbeli kinetikáját tekintve az MMP-9 gyors és szignifikáns csökkenést követően alacsony szinten perzisztált, míg a TIMP-1 plazmaszintek rapid emelkedést követően mindvégig magas tartományban maradtak. Az MMP-9/TIMP-1 az MMP-9-hez hasonló gyors csökkenés után tartósan alacsony értékeket vett fel. Vizsgálatunkkal közel egy időben több másik, hasonló témakörű tanulmány is zajlott, melyek eredményei megerősítik az általunk leírtakat. Brumann és munkatársai vizsgálták a politraumatizáció kapcsán kialakult SIRS-ben az MMP-9-TIMP-1 rendszer plazma kinetikáját⁸⁸. Vizsgálatunk során az általuk észlelteknek megfelelő eredményeket kaptunk. Közvetlenül a betegek felvételét követően észlelték a legmagasabb MMP-9 szintet, míg a TIMP-1 alacsony kezdeti értéket követően szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott. Wang és munkatársai egy vegyes etiológiájú SIRS-es betegcsoportban emelkedett MMP-9 és TIMP-1 plazmaszinteket igazoltak⁸⁷. Egy finn tanulmány az e tárgyú eredményeink publikálását követően egy évvel az MMP-8, az MMP-9 és a TIMP-1 plazmaszinteket vizsgálta prospektív, multicentrikus módon égett betegeknél. Az MMP-9 és a TIMP-1 tekintetében, saját eredményeinkhez hasonló kinetikát írtak le, míg az MMP-8 esetében egyértelmű tendencia nem volt azonosítható. A traumát 24-48 órával követően mért TIMP-1 és a 90 napos túlélés között is sikerült szignifikáns összefüggést igazolniuk, mégpedig a magasabb TIMP-1 szint a negatív kimenetel prediktorának bizonyult. Az emelkedett TIMP-1 szintek és a nagyobb égett testfelület között is szignifikáns kapcsolatot találtak⁹¹.

A SIRS-es betegcsoportunk homogén etiológiai háttérrel bír tekintettel arra, hogy minden beteg esetében égésbetegség volt a kiváltó ok, így célszerű áttekinteni az MMP-TIMP kapcsán égésbetegség tárgykörében megjelent egyéb publikációkat is. Dasu és munkatársai egy korábbi, égési sérülést szenvedett gyermekek bevonásával végzett utánkövetéses vizsgálata során mindössze a 21. napon találtak emelkedett MMP-9 szintet, szemben az általunk észlelt első napos emelkedéssel¹⁷⁶. A látszólagos ellentmondás oka lehet, hogy az előbbi vizsgálatba a sérülést követő első 48 órában kerültek a betegek bevonásra, míg saját vizsgálatunkban az első vérminta levétele a sérülést követő első 8 órán belül már megtörtént. E különbség okozhatta, hogy saját vizsgálatunkban észleltük az égési sérülést követően korán kialakuló MMP-9 emelkedést, míg Dasu és munkatársai csak egy későbbi emelkedést tudtak kimutatni. A TIMP-1 tekintetében hasonló, de korábban kezdődő, emelkedő tendenciát figyeltünk meg. Szintén a TIMP-1 tekintetében

észleltük, hogy eredményeink hasonlóak Stricklin és munkatársai által égés során keletkezett sebekből vett minták elemzésekor tapasztaltakkal is¹⁷⁷.

Vizsgálatunk az irodalmi adatokkal összhangban igazolta, hogy SIRS-ben az MMP-9 és az MMP-9/TIMP-1 plazmából mért értékei már a korai szakban kóros szintet mutatnak. A TIMP-1 esetében az irodalmi adatokkal ellentétben nem találtunk korai emelkedést. Az MMP-9, a TIMP-1 és az MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek amellet, hogy kóros értékeket vesznek fel, dinamikusán változnak a SIRS időbeli lefolyásával párhuzamosan.

Számos korábbi, a bevezetőben részletezett tanulmány vizsgálta már az MMP-TIMP rendszer lehetséges szerepét, prognosztikai jelentőségét szepszis kapcsán^{76,178–181}. Ezek a korábbi tanulmányok azonban nem elemezték az MMP-TIMP rendszernek a szeptikus betegek kezelése során bekövetkező időbeli változásait. Az időbeli dinamika potenciális jelentőségét és az ilyen jellegű vizsgálatok fontosságát több, korábban e tárgykörben írt tanulmány is kiemelten hangsúlyozza^{178,179}.

A súlyos szeptikus betegek bevonásával végzett vizsgálatunk során az MMP-2 tekintetében a kontroll csoporthoz képest nem találtunk szignifikáns eltérést, mely összhangban áll a korábbi vizsgálatokkal^{76,182}. Az MMP-9 tekintetében az irodalmi adatok nagyban ellentmondásosak. Több kutatócsoport a saját vizsgálatunk eredményével megegyezően emelkedett MMP-9 szintet igazolt szepszisben, továbbá Wang és munkatársai az emelkedett MMP-9-et a 28 napos halálozás független prediktorának találták^{74–76,87,180,183}. Az előbbiekkal ellentétben azonban az eddig megjelent legnagyobb elemszámú (n=192), multicentrikus vizsgálat mindössze nem szignifikáns módon emelkedett felvételi MMP-9 szinteket írt le, illetve az alacsonyabb MMP-9 szint és a mortalitás között talált szignifikáns kapcsolatot¹⁷⁹. Albert és munkatársai egészséges önkéntesek bevonásával bizonyítani tudták, hogy lipopoliszacharid (LPS) beadását követően kettő órán belül megemelkedik az MMP-9 plazma szintje¹⁸². Az MMP-9 bizonyítottan kulcsfontosságú szerepet játszik az endoteliális progenitor sejtek csontvelőből való mobilizációjában, és már az is bizonyítást nyert, hogy a keringésben lévő endoteliális progenitor sejtek száma és a szepszis túlélése között pozitív korreláció van^{184,185}. Az előbbiek alapján feltételezhető, hogy a plazma MMP-9 szint és a szepszis kimenetele között összefüggés lehet, azonban a rendelkezésre álló adatok ez irányban nagyfokban ellentmondásosak. Saját vizsgálatunkban

szignifikánsan csökkenő tendencia volt megfigyelhető az MMP-9 tekintetében, azonban ebből a szepszis progresszióját illetően a fentiek tükrében érdemi következtetés jelenleg még nem vonható le.

A TIMP-1-nek, mint indukálható szöveti inhibitornak az esetében a kontrollhoz képest mindvégig emelkedett értékeket, majd a felvételt követően folyamatosan csökkenő tendenciát tapasztaltunk súlyos szepsztikus betegeinknél. E csökkenés a harmadik napra lett statisztikailag szignifikáns. Az emelkedett TIMP-1 szint szepszisben önmagában nem új jelenség. Hoffmann már 2006-ban leírta az emelkedett TIMP-1 plazmaszinteket, továbbá felvetette a TIMP-1 szintek mortalitással való összefüggését⁷⁶. Lorente és munkatársai 3 évvel később 192 súlyos szepsztikus beteg bevonásával megerősítették a Hoffmann által korábban 37 beteg esetében leírtakat, valamint igazolták a korábbi felvetést, miszerint a TIMP-1 és a mortalitás között szignifikáns kapcsolat van⁷⁷. Utóbbi eredményt egy 2014-es Wang és munkatársai által végzett vizsgálat is igazolta, hogy a szepsztikus betegeknél a TIMP-1 a 28 napos halálozás független prediktorának tekinthető⁸⁷.

A TIMP-1-gyel, mint indukálható inhibitorral szemben a TIMP-2 folyamatosan aktívnak tekinthető. Annak ellenére, hogy Hoffmann és munkatársai⁷⁶ által mért értékekhez képest magasabb TIMP-2 szinteket mértünk, a kontroll értékekhez képest szignifikánsan alacsonyabb volt a szepsztikus betegeink TIMP-2 szintje. A két vizsgálat közötti különbséget magyarázhatja az eltérő véralvadást gátló szerek alkalmazása, mint preanalitikai hiba. A Hoffmann-féle vizsgálatban citrátot alkalmaztak, míg jelen vizsgálatunkban heparint használtunk az említett célra⁷⁶. Az antikoagulánsok ilyen jellegű, eredményt befolyásoló szerepét Gerlach és munkatársai vizsgálták, akik azonos MMP aktivitást igazoltak EDTA és heparin használata esetén, azonban a citrátos plazmamintáknál alacsonyabb MMP aktivitást írtak le¹⁸⁶.

Az MMP-TIMP rendszer vonatkozásában az enzim/inhibitor hányadost, tekintettel az 1:1 arányú kölcsönhatásra, mint az enzimrendszer aktivitását jelző értéket szokás megadni. Kóros értékeket találtunk az MMP-9/TIMP-1, az MMP-9/TIMP-2, az MMP-2/TIMP-1 és az MMP-2/TIMP-2 tekintetében is. Az irodalmat áttekintve az MMP-9/TIMP-1 biomarker szerepe tűnik hangsúlyosnak a fentiek közül, mivel egy friss tanulmány összefüggést talált a szepsztikus betegek 30 napos halálozása és a tartósan csökkent MMP-9/TIMP-1 értékek között¹⁸⁷. Az MMP-9/TIMP-1 a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb értékeit mi is észleltük a vizsgálatunk első három

napján. Az MMP-9/TIMP-2, az MMP-2/TIMP-1 és az MMP-2/TIMP-2 arányok tekintetében vizsgálatunk feltáró jellegűnek bizonyult, mivel elsőként elemeztük és írtuk le ezeknek a rendszereknek a kinetikáját szepszisben. Az MMP-2/TIMP-2 mindvégig emelkedett volt, azonban érdemi időbeli tendenciát nem mutatott. Az MMP-2/TIMP-1 esetében mindvégig alacsony szintet mértünk, azonban az idővel csökkenő TIMP-1-nek köszönhetően az MMP-2/TIMP-1 szignifikánsan emelkedő tendenciát mutatott. Az MMP-9/TIMP-2 nagy szórás mellett és kizárólag az első mérési pontban volt emelkedett. A vizsgálatunk során mért, lényegében konstans MMP-2 szint miatt az MMP-2/TIMP-1 és az MMP-2/TIMP-2 arányok jelentősége azonban meglehetősen kérdéses, mivel az ezen arányok esetében tapasztalt bármely szignifikáns változás szinte kizárólag a TIMP-1 és a TIMP-2 szintek változásának tulajdonítható matematikai szempontból.

Fenti irodalmi adatok és saját eredményeink is támogatják azt a feltevést, hogy a kórfolyamat minden egyes fázisa (sérülés, SIRS, szepszis) saját, jellegzetes MMP-9 és TIMP-1 kinetikával jár. Röviddel a sérülést követően emelkedett MMP-9 és normál tartományban lévő TIMP-1 figyelhető meg. A SIRS fázisában az MMP-9 csökkenő, míg a TIMP-1 emelkedő trendet mutat. Végül, amennyiben szepszis is kialakul, úgy az MMP-9-et normális vagy közel normális értékek, míg a TIMP-1-et jelentősen emelkedett értékek fogják jellemezni. A TIMP-1 emelkedett értéke egy bizonyos ponton (531 ng/ml) túl pedig összefügg a negatív kimenetellel¹⁷⁹. Ezt az értéket nevezhetjük küszöbértéknek is. A különbség feltehetőleg a különböző patofiziológiai változásokhoz köthető molekuláris folyamatok időbeliségével, valamint az egyes MMP-k és TIMP-ek eltérő aktivációjával és funkciójával magyarázható. A folyamat különböző fázisaihoz köthetően megjelenő jellegzetes citokin mintázatok feltehetően szerepet játszanak az észlelt időbeli változásokban^{188–190}. A traumát, szöveti sérülést követően kialakuló SIRS és szepszis kapcsán végzett MMP-TIMP vizsgálatok esetében nagy jelentősége van a mintavétel időpontjának és gyakoriságának, ezért eredményeinket célszerű lehet a jövőbeni vizsgálatok tervezése során is figyelembe venni. A TIMP-1 tekintetében tapasztaltakat Johnson és munkatársainak eredményei tükrében értelmezve feltételezhető, hogy a SIRS-es betegek késői TIMP-1 emelkedése már egy későbbi szepszis előjele lehet⁸⁹.

E vizsgálataink az elsők között írták le az MMP-TIMP rendszer időbeli kinetikáját SIRS-ben és súlyos szepszisben. Dinamikus változás volt megfigyelhető az MMP-TIMP szintek tekintetében - főként a folyamatok kezdetét követő első 72 órában-, mely feltehetőleg a SIRS-hez és a szepszishoz kapcsolódó „citokin vihar”-nak is tulajdonítható.

Az MMP-TIMP rendszert gyorseszt vagy „Point of Care” jellegű vizsgálattal elemezve, majd gyógyszeresen befolyásolva a jövőben lehetőség nyílna a mortalitás csökkentésére e betegcsoportok esetében.

5.2 A karotisz endarterektómia során végzett MMP-TIMP vizsgálatok eredményeinek megbeszélése

A WHO által közölt statisztikai adatok alapján a kardiovaszkuláris kórképeknek vezető haláloki szerepük van világszerte. Előbbi csoporton belül a halálozások közel fele agyi érkatasztrófákhoz köthető, melyeknek 85%-a iszkémiás eredetű. A stroke és annak az egyénre valamint a társadalomra vetített következményei jelentős terhet rónak még a fejlett nyugati országokra és azok egészségügyi rendszereire is. Ahogy a bevezetőben már részleteztük a CEA műtétnek, mint a primer és a szekunder prevenció eszközének, jól meghatározott helye van az egészségügyi ellátásban¹⁴². Mind a tüneteket mutató, mind a tünetmentes betegek esetében képes jelentősen csökkenteni a stroke kialakulásának vagy ismétlődésének esélyét. Sajnálatos módon a CEA műtét sem szövődménymentes eljárás. Egy korábbi vizsgálat a 30 napos perioperatív mortalitás 1,1%-nak, míg a stroke incidenciáját 3,4%-nak találta¹⁵². E vizsgálat rávilágított egy másik, szubklinikai kórkép, a posztoperatív kognitív diszfunkció (POCD) fontosságára is, melynek előfordulási gyakorisága akár a 30%-ot is elérheti¹⁵². A szövődmények csökkentése érdekében aktív kutatómunka zajlik világszerte, melynek egyik kiemelt célja a CEA műtétek során zajló komplex folyamatok feltárása. A CEA műtét során fellépő hipoperfúzió és a műtét utáni relatív hiperperfúzió, mint iszkémiás-reperfúziós fenomén már régóta ismert az irodalomban^{154,155}.

Az iszkémia-reperfúzió kapcsán több korábbi vizsgálat is elemezte az MMP-TIMP rendszer szerepét. A reperfúzió során keletkező ROS és peroxinitrit képes aktiválni az inaktív MMP-eket és potenciózni az aktivitásukat a TIMP-ek gátlásán keresztül^{108,117,118,120}. Ezt az aktivációt tovább fokozza a reperfúzióban keletkező gyulladásos citokinek hatása¹²². Az agy tekintetében a normál működés során az agyi erek endotél sejtjei csak minimális mennyiségben termelnek proteázokat. Ez a folyamat azonban az iszkémiát követő reperfúzióban robbanásszerűen megnő, különösen az MMP-2 és az MMP-9 esetében, melyek a vér-agy gát károsításán keresztül permeabilitás fokozódást és ödémát idézhetnek elő^{123–128}.

Fenti alapkutatási eredményeket követően fokozott tudományos érdeklődés övezte az MMP-TIMP rendszert agyi iszkémia és CEA műtétek kapcsán. Az MMP-9-TIMP-1 rendszer CEA betegcsoportokon végzett korábbi elemzése mindössze egy-egy, random módon kiválasztott mérési pont alkalmazásával történtek, így elsődleges céljaink között szerepelt a fenti rendszer perioperatív kinetikájának és az ezt befolyásoló tényezőknek a feltárása és elemzése^{165,166}. Ezen alapkutatási eredményeink remélhetőleg hozzásegítenek a CEA kapcsán zajló folyamatok alaposabb megismeréséhez és az ez irányú későbbi vizsgálatok pontosabb tervezéséhez és kivitelezéséhez.

Vizsgálatunk során kóros eltéréseket és dinamikus változásokat észleltünk az MMP-9, a TIMP-1 és az MMP-9/TIMP-1 plazmaszintek tekintetében a CEA beteg csoportban. Az MMP-9 mindvégig szignifikánsan emelkedett volt a kontrollhoz képest és a műtétet követő első posztoperatív napon szignifikáns emelkedést mutatott a műtétet megelőző értékekhez képest is. Korábbi vizsgálatok azt találták, hogy a stroke-on átesett betegeknek az MMP-9 az inzultust követő korai fázisban (első egy hét), míg az MMP-2 a késői fázisban (egy héten túli időszak) emelkedik meg¹⁹¹. Ezt az eredményt későbbi állatkísérletes és kórbonctani vizsgálatok is megerősítették. Az általunk észlelt korai MMP-9 emelkedés tehát összhangban áll az ez irányú korábbi vizsgálatokkal. Egyéb, az MMP-k esetében végzett korábbi vizsgálatok, az ateroszklerotikus plakk instabilitásával és az embolizációval kapcsolatban igazoltak összefüggéseket^{156–160}. Az instabil plakkok esetében egyébiránt a kognitív károsodás (POCD) valószínűsége is bizonyítottan magasabb, valamint az MMP-9-et tekintve van adat arról, hogy az enzim expressziója, plazmakoncentrációja, valamint a lokális aktivitása is jelentősen emelkedett instabil plakkok esetében, mely kapcsolatban állhat a POCD-vel^{160–164}. Találtak is összefüggést a CEA-t megelőzően mért MMP-9 és a POCD között, azonban a műtétet követően mért MMP-9 értékek tekintetében ez az összefüggés már nem volt igazolható¹⁶⁵. Utóbbi eredménnyel szemben a Molloy és munkatársai a posztoperatív második napon megemelkedett MMP-9 és a műtét alatt elszenvedett mikroembolizáció mértéke között találtak szignifikáns kapcsolatot¹⁶⁶. Ezek a látszólag ellentmondásos eredmények feltehetőleg a CEA műtét kapcsán zajló folyamatok komplexitásából és a perioperatív MMP-TIMP dinamika ismeretének eddigi hiányából adódnak. A carotis kirekesztéséig bekövetkező mikroembolizáció (instabil plakk), a kirekesztés során fellépő hipoperfúzió, valamint a kirekesztés megszűnését követő hiperperfúzió mind olyan folyamatok, melyek önmagukban is bizonyítottan hatással vannak a betegek kognitív képességeire^{154,155,167}.

Feltételezhető tehát, hogy a betegeinknél a műtétet megelőzően mért emelkedett MMP-9 szintek a plakkok instabilitásával magyarázhatóak, míg a posztoperatív időszak emelkedett MMP-9 szintjeit több tényező is előidézhette, így a mikroembolizáció és az iszkémiás-reperfúziós folyamatok. Vizsgálatunkban leírt perioperatív MMP-9 kinetika alapján valószínű, hogy az első posztoperatív nap, mint MMP-9 mérési pont, kedvezőbb lehet a Molloy által végzett vizsgálathoz hasonló elemzések esetében, tekintettel az első posztoperatív napon észlelt csúcs utáni csökkenő tendenciára.

A TIMP-1, mint korai iszkémiás marker, a műtétet megelőzően nem szignifikáns mértékben, de csökkent értékeket mutat. A közvetlen posztoperatív szakban azonban már szignifikáns csökkenést észleltünk. A vizsgálat során észlelt TIMP-1 csökkenés feltehetőleg a reperfúzió következtében zajló fokozott ECM átalakulás következménye^{131,192}. A harmadik posztoperatív napon észlelt TIMP-1 szint normalizálódás felveti, hogy a fenti folyamat zömében már ezt az időpontot megelőzően lezajlott. A műtétet követően egy órával jelentkező TIMP-1 szint csökkenés hátterében az iszkémia-reperfúzió során zajló TIMP-1 gátlás is szerepet játszhat. Jelen vizsgálat eredményei alapján a műtétet megelőzően észlelt csökkent TIMP-1 szintek összefüggésbe hozhatóak a műtét alatti sönt szükségességével. E jelenség magyarázata lehet, hogy a csökkent TIMP-1 összefüggésben lehet a plakk instabilitással, és az ennek következtében megnövekedett MMP-TIMP rendszer aktivitással¹⁵⁷. Utóbbi feltételezést igyekeztünk igazolni is vizsgálatunk kapcsán, azonban annak ellenére, hogy korreláció volt kimutatható az MMP-9/TIMP-1 értékek és a sönt szükségessége között, e kapcsolat nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket, így további, nagy elemszámú vizsgálatok elvégzése javasolható. Egyéb faktorok mellett a TIMP-1-et, mint prediktort használva, jó prediktív modell állítható fel a sönt szükségességének előrejelzésére.

Az agyi iszkémiás károsodás, valamint az azt követő átépülési folyamat igazoltan az MMP szintek emelkedésével és a TIMP szintek csökkenésével jár stroke-on, valamint TIA-n átesett betegeknél^{131,192}. A tapasztalt MMP-9/TIMP-1 kinetika (emelkedett értékek, növekvő műtét utáni aktivitás) erősíti a feltételezést, miszerint a CEA műtétek kapcsán fokozott a perioperatív ECM átalakulás.

A CCT és az MMP-9-TIMP-1 rendszer között szignifikáns kapcsolat nem igazolódott, azonban klinikai szempontból az előrehaladott életkor és a diabétesz bizonyultak a CCT-t befolyásoló tényezőknek. Ennek oka feltehetőleg a kifejezettebb

érelmeszesedésben és az ezzel összefüggően időigényesebb sebészi tevékenységben keresendő. Az, hogy a CCT és az MMP-9-TIMP-1 rendszer között nem találtunk direkt kapcsolatot felveti a mikroembolizáció fokozott jelentőségét. A perioperatív időszak klinikai tünetekkel nem feltétlenül járó agyi iszkémiás epizódjaiért a hipoperfúzió és a hiperperfúzió mellett nagyfokban a mikroembolizáció lehet a felelős¹⁹³.

A szekunder prevenció gyógyszerei közül az ADP receptor antagonisták hozhatóak összefüggésbe az MMP-TIMP rendszerrel, mivel a műtétet megelőzően csökkent TIMP-1 szinteket mértünk az ADP receptor antagonistával kezelt betegeknél. Jelen vizsgálat azonban nem igazolta a sztatinok és az acetilszalicilsav MMP-9-TIMP-1 rendszert befolyásoló hatását. A TIMP-1 plazmaszint és az ADP receptor antagonisták közötti kapcsolat részletei napjainkban még ismeretlenek, azonban korábbi vizsgálatok lineáris korrelációt igazoltak a TIMP-1 szint és a trombocita szám között, valamint az is ismert, hogy a TIMP-ek részt vesznek a trombociták működésének szabályozásában¹⁵⁷.

A CEA perioperatív szövődményei, közöttük a POCD háttérében zajló kórélettani folyamatok még napjainkban is nagyban ismeretlenek, azonban e komplex folyamatok pontosabb megértése nélkülözhetetlen a megelőzés és kezelés tekintetében. Vizsgálatunkkal igyekeztünk alapkutatási információval elősegíteni a perioperatív MMP-9-TIMP-1 dinamika tekintetében a POCD irányú kutatásokat. Mindamellet felvetettük, hogy a TIMP-1-nek prediktív szerepe van az intraoperatív sőnt behelyezésének szükségességére.

5.3 Összegzés

Az elvégzett vizsgálatok eredményeit összegezve jól látható, hogy az MMP-TIMP rendszer és így az ECM sem tekinthető statikus struktúrának. A szervezetet érő hatások (sérülés, infekció, iszkémia) következtében elinduló folyamatok (gyulladásos mediátorok felszabadulása, MMP aktiváció, TIMP szuppresszió/aktiváció) dinamikus kölcsönhatása okán vagy egy adott kórkép (szepszis, POCD, stroke) fejlődik ki, vagy regeneráció indul meg, és a szervezet a gyógyulás útjára lép. A fenti folyamatok időbelisége vitathatatlan, melyet vizsgálataink is igazoltak. Akár a SIRS, a súlyos szepszis vagy éppen a CEA kapcsán kialakuló változásokra tekintünk, a lezajló folyamatokat nem szabadna kizárólag egy kiragadott, szubjektív időpontban vizsgálni, hanem azok időbeli változását is figyelembe kellene venni a helyes következtetésekhez. Az irodalmat áttekintve gyakoriak az MMP-TIMP rendszer esetében is a szubjektív módon meghatározott időpontokban

történt vizsgálatok, melyek sajnos az időbeli kinetikát feltáró vizsgálatok alapján nem nyújtottak elegendő tudományos információt. Természetesen a kinetikai vizsgálatok is szubjektív módon kijelölt időpontokban történnek, azonban ezen időpontokban tapasztaltak összességéből már tendencia rajzolódik ki, mely a későbbi mérési pontok tekintetében nagy segítséget jelent. Jelen dolgozat az MMP-TIMP rendszer tekintetében többek között e tendenciákat tárta fel SIRS, súlyos szepszis és CEA műtétek kapcsán.

Korábbi vizsgálatok prediktorként említik az MMP-TIMP rendszer tagjait különböző végpontok tekintetében. Az MMP-9 mind a szepszis kimenetele, mind a POCD kapcsán felmerült, míg az MMP-9/TIMP-1 és a TIMP-1 a szepszis mortalitásával összefüggésben került említésre. Ezen enzimek biomarker szerepét számos más kórkép esetében is hangsúlyozzák. Fontos megemlíteni, hogy a kimenetellel vagy valamely szövődménnyel összefüggésben tapasztalt statisztikailag szignifikáns kapcsolat nem feltétlenül jelent ok-okozati viszonyt. Az MMP-TIMP rendszer és a vele szoros, bonyolult kölcsönhatásban álló rendszerek (citokinek, interleukinek) esetében a szervezet biokémiai működésébe való beavatkozás a folyamatok részleteinek megértése nélkül nem feltétlenül a kívánt eredményt hozza. Így az enzimek gátlása, vagy specifikus antitestek alkalmazása esetén sem biztosítható feltétlenül a kedvező kimenetel.

6. Tézisek

Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata során a SIRS-ben és a súlyos szepszisben szenvedő betegeknél igazoltuk, hogy:

1. a SIRS és a súlyos szepszis időbeli lefolyásával párhuzamosan dinamikusan változik a plazma MMP-9 és TIMP-1 koncentrációja, valamint következményesen az MMP-9-TIMP-1 aktivitása is. A különböző fázisokra (sérülés, SIRS, szepszis) jellemző MMP-9-TIMP-1 mintázatokat is sikerült azonosítanunk. Ezen időbeli változások oka lehet a különböző fázisokban aktív pro- és anti-inflammatorikus folyamatok időbeli lezajlása és az azok közötti egyensúly felborulása, melyet az irodalmi adatok is alátámasztanak.
2. a szöveti sérülést követően azonnal megemelkedik az MMP-9 koncentrációja, míg a TIMP-1 plazmaszint nem változik. Az, hogy az MMP-9 a szöveti sérülésnek vagy annak kiterjedésének markere, feltételezhető ugyan, de az e tárgyú irodalmi adatok ellentmondásosak.
3. a SIRS fázisában csökkenő MMP-9 és emelkedő TIMP-1 tendenciát sikerült igazolnunk, míg a szepszis fázisában normális vagy közel normális MMP-9 szinteket és jelentősen emelkedett TIMP-1 szinteket találtunk. Az MMP-9/TIMP-1 szepszisben szignifikánsan csökkent.
4. a szepszis gyógyulási folyamatával párhuzamosan normalizálódó tendencia jellemzi a TIMP-1-et és az MMP-9/TIMP-1-et, míg az MMP-9 normál tartományban van. A perzisztáló magas TIMP-1 és alacsony MMP-9/TIMP-1 az irodalmi adatok alapján a negatív kimenetellel társul.
5. két külön végzett vizsgálat során ugyan, de az irodalmi adatokkal összhangban sikerült igazolnunk, hogy az MMP-9-TIMP-1 plazmakinetika szempontjából időbeli kapcsolat áll fenn a sérülés, a SIRS és a szepszis, mint egymáshoz kapcsolódó, de különálló folyamatok között.
6. septicus betegeinknél az MMP-2 szint érdemi időbeli kinetikát nem mutatott, így e marker szerepe szepszisben valószínűtlen.

7. az előbbi megállapítás tükrében az MMP-2 segítségével képzett aktivitás markerek (MMP-2/TIMP-1, MMP-2/TIMP-2) vizsgálatának jelentősége szepszisben nagyban megkérdőjelezhető.
8. a TIMP-2 plazma koncentrációja kórosan csökkent értékeket mutathat szeptikus betegeknél, azonban ennek jelentősége még nem tisztázott.

Az MMP-TIMP rendszer vizsgálata során a CEA műtéten átesett betegeknél igazoltuk, hogy:

1. a műtétet megelőzően normális, majd csökkent a TIMP-1 plazma koncentrációja, mely a fokozott ECM átalakulás jeleként értelmezhető.
2. a közvetlen perioperatív időszakban mindvégig emelkedett az MMP-9 plazma koncentrációja. Ennek hátterében a műtétet megelőzően a plakk instabilitása, míg a posztoperatív szakban a mikroembolizáció, a hipoperfúzió és a reperfúzió is állhat.
3. a közvetlen perioperatív időszakban mindvégig kóros a plazma MMP-9-TIMP-1 aktivitása (MMP-9/TIMP-1 arány), mely a műtétet megelőzően a plakk instabilitásának, míg a műtétet követően a fokozott ECM átalakulásának lehet a jele az irodalmi adatokat is figyelembe véve.
4. a közvetlen perioperatív időszakban dinamikusan változik a plazma MMP-9 és TIMP-1 koncentrációja, valamint az MMP-9-TIMP-1 rendszer aktivitás, ezek a változások a mikroembolizáció és az IRI következtében lezajló folyamatok időbeliségével, a kapcsolódó pro- és antinflammatorikus folyamatokkal, a BBB sérülésével és az ECM átalakulással hozhatóak összefüggésbe.
5. szignifikánsan alacsonyabb a TIMP-1 plazma koncentrációja a műtétet megelőzően, amennyiben a beteg ADP receptor antagonistát szed, ennek háttere azonban még nem teljesen tisztázott.
6. a műtétet megelőző alacsonyabb TIMP-1 értékek prediktívek lehetnek az intraoperatív sönt szükségességére. A háttér ok a csökkent TIMP-1 mellett jelenlévő fokozott MMP-9/TIMP-1 aktivitás lehet, ami az instabil plakkok mellett jellemző, azonban az MMP-9/TIMP-1 és a sönt szükségessége között szignifikáns kapcsolatot nem sikerült igazolnunk. Ezen eredményeink pontos megértéséhez további vizsgálatok szükségesek.

7. Irodalomjegyzék

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-851.
2. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*. 1991;163(5):937-945.
3. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin*. 2009;25(1):83-101.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256.
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638-1652.
7. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1649-1654.
8. Gomes AP, Balbino Miguel PS, Alves DLS, et al. Pro-Inflammatory Cytokines in Sepsis: Biological Studies and Prospects From In Silico Research. *Biol Syst Open Access*. 2015;05(01):1-7.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801.
10. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest*. 2016;149(5):1117-1118.
11. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.
12. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-1554.
13. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754-761.
14. Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, Golosinskiy A. Inpatient care for septicemia or sepsis: a challenge for patients and hospitals. *NCHS Data Brief*. 2011;(62):1-8.
15. Shen H-N, Lu C-L, Yang H-H. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. *Chest*. 2010;138(2):298-304.
16. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-1316.

17. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(12):1264-1271.
18. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):380-386.
19. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al. World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(5):494-503.
20. Bogár L, et al. Három országos szepszisaudit: 2005, 2010 és 2015. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2016;47(1):5-13.
21. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet (London, England)*. 365(9453):63-78.
22. Torio CM, Andrews RM: National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. In: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.
23. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med*. 2007;35(5):1257-1262.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801.
25. Simpson SQ. New Sepsis Criteria. *Chest*. 2016;149(5):1117-1118.
26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
27. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, Voros D, Mandragos K, Giamarellou H. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care*. 2004;19(3):152-157.
28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-1377.
29. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-1311.
30. Group TAI and the ACT. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496-1506.
31. Investigators TP. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-1693.
32. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-1596.
33. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis Forum. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S49-S62.
34. Mittal R, Coopersmith CM. Central venous catheter insertion in septic patients admitted from the emergency department: it is all in the timing. *Crit Care Med*. 2014;42(3):735-736.

35. Cho WH. Update of Sepsis: Recent Evidences about Early Goal Directed Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(3):156-160.
36. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1928-1948.
37. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729-2732.
38. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001;29(8):1526-1531.
39. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):133-139.
40. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA*. 1993;269(23):3024-3029.
41. Cooper ES, Bracey AW, Horvath AE, et al. Practice Parameter for the Use of Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets. *JAMA J Am Med Assoc*. 1994;271(10):777.
42. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(6):1831-1838.
43. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1510-1514.
44. Groeneveld ABJ. Fluids in septic shock: too much of a good thing? *Crit Care*. 2010;14(1):101.
45. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994;330(6):377-381.
46. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297.
47. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9533):379-385.
48. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
49. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol*. 2003;200(4):448-464.
50. Boudreau N, Sympton CJ, Werb Z, Bissell MJ. Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix. *Science*. 1995;267(5199):891-893.
51. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol*. 1994;124(4):619-626.
52. Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):39-54.

53. Vanlaere I, Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in infections caused by gram-negative bacteria and in septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):224-239, Table of Contents.
54. Opdenakker G, Van den Steen PE, Van Damme J. Gelatinase B: a tuner and amplifier of immune functions. *Trends Immunol.* 2001;22(10):571-579.
55. Marshall JC. Neutrophils in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33(12 Suppl):S502-S505.
56. Hayashi F, Means TK, Luster AD. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. *Blood.* 2003;102(7):2660-2669.
57. Owen CA, Campbell EJ. The cell biology of leukocyte-mediated proteolysis. *J Leukoc Biol.* 1999;65(2):137-150.
58. Gallin JI. Neutrophil Specific Granule Deficiency. *Annu Rev Med.* 1985;36(1):263-274.
59. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(12):965-975.
60. Keel M, Ungethüm U, Steckholzer U, et al. Interleukin-10 counterregulates proinflammatory cytokine-induced inhibition of neutrophil apoptosis during severe sepsis. *Blood.* 1997;90(9):3356-3363.
61. Anne Morrison C, Moran A, Patel S, Vidaurre M del PH, Carrick MM, Tweardy DJ. Increased apoptosis of peripheral blood neutrophils is associated with reduced incidence of infection in trauma patients with hemorrhagic shock. *J Infect.* 2013;66(1):87-94.
62. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:463-516.
63. Van Lint P, Libert C. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(4):217-223.
64. Gross J, Lapiere CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1962;48:1014-1022.
65. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92(8):827-839.
66. Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;303(8):H919-H930.
67. Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(8):617-629.
68. Woolley DE, Roberts DR, Evanson JM. Inhibition of human collagenase activity by a small molecular weight serum protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975;66(2):747-754.
69. Lambert E, Dassé E, Haye B, Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;49(3):187-198.
70. Wilhelm SM, Collier IE, Marmer BL, Eisen AZ, Grant GA, Goldberg GI. SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 92-kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J Biol Chem.* 1989;264(29):17213-17221.
71. Howard EW, Bullen EC, Banda MJ. Preferential inhibition of 72- and 92-kDa gelatinases by tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *J Biol Chem.* 1991;266(20):13070-13075.

72. Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases. *Genome Biol.* 2011;12(11):233.
73. Hastbacka J. (2013). Matrix metalloproteinases in critically ill patients. (Doctoral dissertation, University of Helsinki, Helsinki, Finland). Retrived from <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/38910>.
74. Paemen L, Jansen PM, Proost P, et al. Induction of gelatinase B and MCP-2 in baboons during sublethal and lethal bacteraemia. *Cytokine.* 1997;9(6):412-415.
75. Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Shoji H, Koide H. Modulation of plasma metalloproteinase-9 concentrations and peripheral blood monocyte mRNA levels in patients with septic shock: effect of fiber-immobilized polymyxin B treatment. *Am J Med Sci.* 1998;316(6):355-360.
76. Hoffmann U, Bertsch T, Dvortsak E, et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors are elevated in severe sepsis: prognostic value of TIMP-1 in severe sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(10):867-872.
77. Lorente L, Martín MM, Labarta L, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. *Crit Care.* 2009;13(5):R158.
78. Maitra SR, Bhaduri S, Valane PD, Tervahartiala T, Sorsa T, Ramamurthy N. Inhibition of matrix metalloproteinases by chemically modified tetracyclines in sepsis. *Shock.* 2003;20(3):280-285.
79. Hu J, Van den Steen PE, Dillen C, Opdenakker G. Targeting neutrophil collagenase/matrix metalloproteinase-8 and gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 with a peptidomimetic inhibitor protects against endotoxin shock. *Biochem Pharmacol.* 2005;70(4):535-544.
80. Steinberg J, Halter J, Schiller H, et al. Chemically modified tetracycline prevents the development of septic shock and acute respiratory distress syndrome in a clinically applicable porcine model. *Shock.* 2005;24(4):348-356.
81. Steinberg J, Halter J, Schiller HJ, et al. Metalloproteinase inhibition reduces lung injury and improves survival after cecal ligation and puncture in rats. *J Surg Res.* 2003;111(2):185-195.
82. Van Lint P, Wielockx B, Puimège L, Noël A, López-Otin C, Libert C. Resistance of collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8)-deficient mice to TNF-induced lethal hepatitis. *J Immunol.* 2005;175(11):7642-7649.
83. Vandenbroucke RE, Dejonckheere E, Van Lint P, et al. Matrix metalloprotease 8-dependent extracellular matrix cleavage at the blood-CSF barrier contributes to lethality during systemic inflammatory diseases. *J Neurosci.* 2012;32(29):9805-9816.
84. Solan PD, Dunsmore KE, Denenberg AG, Odoms K, Zingarelli B, Wong HR. A novel role for matrix metalloproteinase-8 in sepsis. *Crit Care Med.* 2012;40(2):379-387.
85. Dubois B, Starckx S, Pagenstecher A, Oord J van den, Arnold B, Opdenakker G. Gelatinase B deficiency protects against endotoxin shock. *Eur J Immunol.* 2002;32(8):2163-2171.
86. Renckens R, Roelofs JJTH, Florquin S, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency impairs host defense against abdominal sepsis. *J Immunol.* 2006;176(6):3735-3741.
87. Wang M, Zhang Q, Zhao X, Dong G, Li C. Diagnostic and prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 for sepsis in the Emergency Department: an observational study. *Crit Care.* 2014;18(6):634.

88. Brumann M, Kusmenkov T, Ney L, et al. Concentration kinetics of serum MMP-9 and TIMP-1 after blunt multiple injuries in the early posttraumatic period. *Mediators Inflamm*. 2012;2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/435463> [Article ID 435463].
89. Johnson SB, Bochicchio G, Shanholtz C, et al. Uninfected systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or future sepsis? Differences in extracellular matrix modulators prior to onset of clinical sepsis. *CHEST J*. 2005;128(4):221S.
90. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg*. 2012;78(1):1-8.
91. Hästbacka J, Fredén F, Hult M, et al. Matrix metalloproteinases -8 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in burn patients. A prospective observational study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125918.
92. Vanlaere I, Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in infections caused by gram-negative bacteria and in septic shock. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):224-239.
93. Volman TJH, Goris RJA, Lomme RMLM, DeGroot J, Verhofstad AAJ, Hendriks T. Increased expression of matrix metalloproteinases in the murine zymosan-induced multiple organ dysfunction syndrome. *J Pathol*. 2004;203(4):968-975.
94. Pagenstecher A, Stalder AK, Kincaid CL, Volk B, Campbell IL. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitor genes in lipopolysaccharide-induced endotoxemia in mice. *Am J Pathol*. 2000;157(1):197-210.
95. Gäddnäs FP, Sutinen MM, Koskela M, et al. Matrix-metalloproteinase-2, -8 and -9 in serum and skin blister fluid in patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2010;14(2):R49.
96. Basu RK, Standage SW, Cvijanovich NZ, et al. Identification of candidate serum biomarkers for severe septic shock-associated kidney injury via microarray. *Crit Care*. 2011;15(6):R273.
97. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):941-950.
98. Paul R, Lorenzl S, Koedel U, et al. Matrix metalloproteinases contribute to the blood-brain barrier disruption during bacterial meningitis. *Ann Neurol*. 1998;44(4):592-600.
99. Rosenberg GA, Dencoff JE, Correa N, Reiners M, Ford CC. Effect of steroids on CSF matrix metalloproteinases in multiple sclerosis: relation to blood-brain barrier injury. *Neurology*. 1996;46(6):1626-1632.
100. Swann K, Berger J, Sprague SM, et al. Peripheral thermal injury causes blood-brain barrier dysfunction and matrix metalloproteinase (MMP) expression in rat. *Brain Res*. 2007;1129(1):26-33.
101. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1965-1973.
102. Lalu MM, Cena J, Chowdhury R, Lam A, Schulz R. Matrix metalloproteinases contribute to endotoxin and interleukin-1beta induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2006;149(1):31-42.
103. Cena J, Lalu M, Cho W. Inhibition of matrix metalloproteinase activity in vivo protects against vascular hyporeactivity in endotoxemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(1):H45-H51.
104. Fligiel SEG, Standiford T, Fligiel HM, et al. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in acute lung injury. *Hum Pathol*. 2006;37(4):422-430.

105. O'Kane CM, McKeown SW, Perkins GD, et al. Salbutamol up-regulates matrix metalloproteinase-9 in the alveolar space in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2242-2249.
106. Kong MYF, Li Y, Oster R, Gaggar A, Clancy JP. Early elevation of matrix metalloproteinase-8 and -9 in pediatric ARDS is associated with an increased risk of prolonged mechanical ventilation. *PLoS One*. 2011;6(8):e22596.
107. Kong MYF, Gaggar A, Li Y, Winkler M, Blalock JE, Clancy JP. Matrix metalloproteinase activity in pediatric acute lung injury. *Int J Med Sci*. 2009;6(1):9-17.
108. Dejonckheere E, Vandenbroucke RE, Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in ischemia/reperfusion injury. *Drug Discov Today*. 2011;16(17-18):762-778.
109. Gottlieb RA. Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 16(3-4):233-238.
110. Francischetti I, Moreno JB, Scholz M, Yoshida WB. Leukocytes and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury. *Rev Bras Cir Cardiovasc órgão Of da Soc Bras Cir Cardiovasc*. 25(4):575-584.
111. Gillani S, Cao J, Suzuki T, Hak DJ. The effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle. *Injury*. 2012;43(6):670-675.
112. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg*. 2002;10(6):620-630.
113. Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. 1998;179(1-2):169-187.
114. Yassin MMI, Harkin DW, Barros D'Sa AAB, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World J Surg*. 2002;26(1):115-121.
115. Edrees WK, Lau LL, Young IS, et al. The effect of lower limb ischaemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;25(4):330-335.
116. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou J-F, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(3):208-212.
117. Viappiani S, Nicolescu AC, Holt A, et al. Activation and modulation of 72kDa matrix metalloproteinase-2 by peroxynitrite and glutathione. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(5):826-834.
118. Okamoto T, Akaike T, Sawa T, Miyamoto Y, van der Vliet A, Maeda H. Activation of matrix metalloproteinases by peroxynitrite-induced protein S-glutathiolation via disulfide S-oxide formation. *J Biol Chem*. 2001;276(31):29596-29602.
119. Gu Z, Kaul M, Yan B, et al. S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death. *Science*. 2002;297(5584):1186-1190.
120. Chakraborti S, Mandal A, Das S, Chakraborti T. Inhibition of Na⁺/Ca²⁺ exchanger by peroxynitrite in microsomes of pulmonary smooth muscle: role of matrix metalloproteinase-2. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1671(1-3):70-78.
121. Soccacal PM, Gasche Y, Pache JC, et al. Matrix metalloproteinases correlate with alveolar-capillary permeability alteration in lung ischemia-reperfusion injury. *Transplantation*. 2000;70(7):998-1005.

122. Fanjul-Fernández M, Folgueras AR, Cabrera S, López-Otín C. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):3-19.
123. Pfefferkorn T, Rosenberg GA. Closure of the blood-brain barrier by matrix metalloproteinase inhibition reduces rtPA-mediated mortality in cerebral ischemia with delayed reperfusion. *Stroke*. 2003;34(8):2025-2030.
124. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke*. 1998;29(10):2189-2195.
125. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke*. 1998;29(5):1020-1030.
126. Cuzner ML, Gveric D, Strand C, et al. The expression of tissue-type plasminogen activator, matrix metalloproteases and endogenous inhibitors in the central nervous system in multiple sclerosis: comparison of stages in lesion evolution. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996;55(12):1194-1204.
127. Fukuda S, Fini CA, Mabuchi T, Koziol JA, Eggleston LL, del Zoppo GJ. Focal cerebral ischemia induces active proteases that degrade microvascular matrix. *Stroke*. 2004;35(4):998-1004.
128. Gasche Y, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, et al. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia in mice: a possible role in blood-brain barrier dysfunction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(9):1020-1028.
129. Gidday JM, Gasche YG, Copin J-C, et al. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H558-H568.
130. Jie L. Effects of urokinase thrombolysis on matrix metalloproteinase-9, blood-brain barrier permeability and intracerebral hemorrhage in a rat model of middle cerebral artery thromboembolism. *Int J Cerebrovasc Dis*. 2009;17:668-672.
131. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001;32(8):1759-1766.
132. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):105-114.
133. Komoly S, Palkovits M, Bánki J. (2011). *Gyakorlati Neurológia És Neuroanatómia*. II. Budapest, Hungary:Medicina Kiadó.
134. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
135. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32(11):2559-2566.
136. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-1406.

137. Singh AS, Atam V, Jain N, Yathish BE, Patil MR, Das L. Association of carotid plaque echogenicity with recurrence of ischemic stroke. *N Am J Med Sci*. 2013;5(6):371-376.
138. Golledge J, Cuming R, Ellis M, Davies AH, Greenhalgh RM. Carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br J Surg*. 1997;84(12):1697-1701.
139. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4 Suppl):1-19.
140. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-1425.
141. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1991;337(8752):1235-1243.
142. Tendera M, Aboyans V, Bartelink L, et al. [ESC guidelines for the treatment and diagnosis of peripheral artery disease. Guideline includes extracranial carotid artery, vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries]. *Türk Kardiyol Derneği arşivi Türk Kardiyol Derneğinin yayın organıdır*. 2012;40 Suppl 1:5-60.
143. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9420):1491-1502.
144. Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2010;363(1):11-23.
145. GALA Trial Collaborative Group, Lewis SC, Warlow CP, et al. General anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery (GALA): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9656):2132-2142.
146. Raju I, Fraser K. Anaesthesia for carotid surgery. *Anaesth Intensive Care Med*. 2013;14(5):208-211.
147. Liapis CD, Bell PRF, Mikhailidis D, et al. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(4 Suppl):1-19.
148. Halsey JH. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. The International Transcranial Doppler Collaborators. *Stroke*. 1992;23(11):1583-1587.
149. Honeycutt JH, Loftus CM. Carotid endarterectomy: general principles and surgical technique. *Neurosurg Clin N Am*. 2000;11(2):279-297.
150. Thompson JE. Complications of carotid endarterectomy and their prevention. *World J Surg*. 1979;3(2):155-163.
151. Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyst G, et al. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke*. 2005;36(1):21-26.
152. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol*. 2002;59(2):217-222.
153. Rerkasem K, Rothwell PM. Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy. *Cochrane database Syst Rev*. 2008;(4):CD000126.
154. Cushman L, Brinkman SD, Ganji S, Jacobs LA. Neuropsychological impairment after carotid endarterectomy correlates with intraoperative ischemia. *Cortex*. 1984;20(3):403-412.

155. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, et al. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2005;102(1):38-44.
156. Loftus IM, Naylor AR, Goodall S, et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques. A potential role in acute plaque disruption. *Stroke.* 2000;31(1):40-47.
157. Sapienza P, di Marzo L, Borrelli V, et al. Metalloproteinases and their inhibitors are markers of plaque instability. *Surgery.* 2005;137(3):355-363.
158. Newby AC, George SJ, Ismail Y, Johnson JL, Sala-Newby GB, Thomas AC. Vulnerable atherosclerotic plaque metalloproteinases and foam cell phenotypes. *Thromb Haemost.* 2009;101(6):1006-1011.
159. Boyle JJ. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol.* 2005;3(1):63-68.
160. Braybrook C. MMP-9: a new therapeutic target for preventing plaque rupture? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3(4):181-181.
161. Rapp JH, Pan XM, Neumann M, Hong M, Hollenbeck K, Liu J. Microemboli composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition. *Stroke.* 2008;39(8):2354-2361.
162. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2493-2503.
163. Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation.* 2001;104(16):1878-1880.
164. Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW. Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *J Clin Invest.* 2006;116(1):59-69.
165. Gaudet JG, Yocum GT, Lee SS, et al. MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. *J Clin Neurosci.* 2010;17(4):436-440.
166. Molloy KJ, Thompson MM, Schwalbe EC, Bell PRF, Naylor AR, Loftus IM. Elevation in plasma MMP-9 following carotid endarterectomy is associated with particulate cerebral embolisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27(4):409-413.
167. Lloyd A, Smith J, Loftus I, Hayes P, Bell P, Naylor A. Impact of spontaneous embolization on cognitive function. *Br J Surg.* 1999;86(5):691-691.
168. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(3):946-955.
169. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
170. Gomez CR, Roubin GS, Dean LS, et al. Neurological monitoring during carotid artery stenting: the Duck Squeezing Test. *J Endovasc Surg.* 1999;6(4):332-336.
171. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM, et al. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):210.
172. Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, et al. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock.* 2006;26(1):13-19.

173. Jeschke MG, Gauglitz GG, Finnerty CC, Kraft R, Mlcak RP, Herndon DN. Survivors versus nonsurvivors postburn: differences in inflammatory and hypermetabolic trajectories. *Ann Surg.* 2014;259(4):814-823.
174. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):36-44.
175. Pugin J, Widmer MC, Kossodo S, Liang CM, Preas HL2nd, Suffredini AF. *Human Neutrophils Secrete Gelatinase B in Vitro and in Vivo in Response to Endotoxin and Proinflammatory Mediators.* American journal of respiratory cell and molecular biology 20, 458-464 (1999).
176. Dasu MRK, Spies M, Barrow RE, Herndon DN. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in severely burned children. *Wound Repair Regen.* 2003;11(3):177-180.
177. Stricklin GP, Li L, Jancic V, Wenczak BA, Nanney LB. Localization of mRNAs representing collagenase and TIMP in sections of healing human burn wounds. *Am J Pathol.* 1993;143(6):1657-1666.
178. Hoffmann U, Brueckmann M, Borggrete M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors: promising novel biomarkers in severe sepsis? *Crit Care.* 2009;13(6):1006.
179. Lorente L, Martín MM, Labarta L, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. *Crit Care.* 2009;13(5):R158.
180. Yassen KA, Galley HF, Webster NR. Matrix metalloproteinase-9 concentrations in critically ill patients. *Anaesthesia.* 2001;56(8):729-732.
181. Nakamura T, Ebihara I. Modulation of plasma metalloproteinase-9 concentrations and peripheral blood monocyte mRNA levels in patients with septic shock: effect of fiber-immobilized. *Am J Med Sci.* 1998;316(6):355-360.
182. Albert J, Radomski A, Soop A. Differential release of matrix metalloproteinase-9 and nitric oxide following infusion of endotoxin to human volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(4):407-410.
183. Chromek M, Tullus K, Lundahl J, Brauner A. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 activates normal human granulocytes, protects them from apoptosis, and blocks their transmigration during inflammation. *Infect Immun.* 2004;72(1):82-88.
184. Rafat N, Hanusch C. Increased circulating endothelial progenitor cells in septic patients: correlation with survival. *Crit Care Med.* 2007;35(7):1677-1684.
185. Hristov M, Erl W, Weber P. Endothelial progenitor cells mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(7):1185-1189.
186. Gerlach R, Uzuelli J. Effect of anticoagulants on the determination of plasma matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activities. *Anal Biochem.* 2005;344(1):147-149.
187. Lorente L, Martín MM, Solé-Violán J, et al. Association of sepsis-related mortality with early increase of TIMP-1/MMP-9 ratio. *PLoS One.* 2014;9(4):e94318.
188. Jaffer U, Wade RG, Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(3):161-175.
189. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R, et al. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:165974.
190. Perl M, Gebhard F, Knöferl MW, et al. The pattern of preformed cytokines in tissues frequently affected by blunt trauma. *Shock.* 2003;19(4):299-304.

191. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001;32(8):1759-1766.
192. Zhao B-Q, Wang S, Kim H-Y, et al. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. *Nat Med*. 2006;12(4):441-445.
193. Sanchez-Peña P, Nouet A, Clarençon F, et al. Atorvastatin decreases computed tomography and S100-assessed brain ischemia after subarachnoid aneurysmal hemorrhage: a comparative study. *Crit Care Med*. 2012;40(2):594-602.

8. A szerző publikációi

A szerző értekezéssel kapcsolatos publikációi

Közlemények:

Mühl D*, **Nagy B***, Woth G, Falusi B, Bogár L, Weber Gy, Lantos J: Dynamic changes of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in severe sepsis. Journal of Critical Care. 2011; 26(6):550-555.

* = equal contribution, teljes IF: 2.134, IF a szerzők döntése alapján: **1.067**

Nagy B*, Szélig L*, Rendeki Sz, Loibl Cs, Rézmán B, Lantos J, Bogár L, Csontos Cs: Dynamic changes of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 after burn injury. Journal of Critical Care. 2015; 30(1):162-166.

* = equal contribution, teljes IF: 2.445, IF a szerzők döntése alapján: **1.223**

Nagy B, Woth G, Mérei Á, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: Perioperative time course of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), its tissue inhibitor TIMP-1 & S100B protein in carotid surgery. The Indian Journal of Medical Research. 2016;143(2):220-226.

IF (2015): **1.446**

A felhasznált közlemények impakt faktora: 3.736

Hivatkozható előadás kivonatok:

Nagy B, Woth G, Mérei Á, Lantos J, Bogár L, Mühl D: Altered balance of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors during severe sepsis. Infection. 2013;41S:7-8.

IF: **2.864**

Nagy B, Woth G, Mérei Á, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: Mátrix metalloproteinázok és endogén inhibítoraik vizsgálata carotis endarterectomián átesett betegeken. *Érbetegségek*. 2013;20(4):96-97.

Nagy B, Woth G, Bogár L, Lantos J, Mühl D: Mátrix metalloproteinázok és szöveti inhibítoraik jelentősége szepszisben. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2013;43(S1):12.

Nagy B, Woth G, Mérei Á, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: When should we measure matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 regarding postoperative cognitive dysfunction after carotid surgery? *European Surgical Research*. 2014;52S:134.

IF: **2.474**

Nagy B, Woth G, Mérei Á, Nagy L, Lantos J, Menyhei G, Bogár L, Mühl D: A mátrix metalloproteináz-9 (MMP-9) – endogén szöveti inhibitor-1 (TIMP-1) rendszer perioperatív vizsgálata carotis endarterectomián átesett betegeken. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2014;44(S1):4.

A felhasznált absztraktok impakt faktora: 5.338

A szerző egyéb, az értekezéshez nem kapcsolódó publikációi

Közlemények:

Woth G, **Nagy B**, Mérei Á, Ernyey B, Vincze R, Kaurics Z, Lantos J, Bogár L, Mühl D: The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress–antioxidants balance of multiple organ failure. *Journal of Critical Care*. 2014;29(5):883e7-e11.

IF: **1.995**

Mérei Á, **Nagy B**, Woth G, Zsidó N, Lantos J, Mühl D: Effects of therapeutic hypothermia and kinetics of serum protein S100B after cardiopulmonary resuscitation. *Signa Vitae*. 2015;10(2):7.

IF: **0.154**

Hivatkozható előadás kivonatok:

Woth G, **Nagy B**, Ernyey B, Kaurics Z, Vincze R, Bogár L, Mühl D: Szelén szupplementáció hatása a súlyos szepszis során kialakuló oxidatív stresszre. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2013;43(S1):19.

Woth G, **Nagy B**, Mérei Á, Ernyey B, Kaurics Z, Vincze R, Lantos J, Bogár L, Mühl D: The effect of sodium selenite substitution on oxidative stress markers and antioxidants in severe sepsis. *Infection*. 2013;41S:57.

IF: **2.864**

Mérei Á, **Nagy B**, Woth G, Zsidó N, Lantos J, Mühl D: Terápiás hypothermia effektusa és protein S100B kinetika reanimációt követően. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia*. 2014;44(S1):15.

Woth G, **Nagy B**, Rideg O: Több szervi elégtelen betegek plazma szabad DNS szintje fokozott Gram-negatív bakteriális fertőzésekben. Aneszteziológia és Intenzív Terápia. 2014;44(S1):14.

Nagy B, Woth G, Mérei Á, Lantos J, Bogár L, Mühl D: Dynamics of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) after cardiopulmonary resuscitation. Resuscitation. 2015;96S:137.

IF: **5.414**

Kumulatív impakt faktor: 19.501

9. Köszönetnyilvánítás

Elsőként családomnak szeretném megköszönni, hogy nagy türelemmel és megértéssel fogadták miként kevés szabadidőm jelentős részét e dolgozat elkészítésének szenteltem.

Köszönet illeti témavezetőimet Dr. Mühl Diána (PTE KK AITI) és Dr. Lantos János (PTE ÁOK SOKI) egyetemi docenseket. Dr. Mühl Diána segítségével indulhattam el a tudományos kutatások rögzös útján, mely során példaértékű kitartásával, precíz és ösztönző hozzáállásával mind emberileg, mind szakmailag végig támogatott. Dr. Lantos János az évtizedek során felhalmozott kutatói tapasztalatával segítette e dolgozat alapját képező vizsgálatok sikeres elvégzését. Köszönöm munkahelyi vezetőmnek, Prof. Dr. Bogár Lajos intézetigazgató egyetemi tanárnak (PTE KK AITI), hogy a lehetőségekhez mérten maximálisan igyekezett segíteni tudományos céljaim elérését. Prof. Dr. Menyhei Gábor klinikaigazgató egyetemi tanár (PTE KK Érsebészeti Klinika) és kollégái támogatása és pozitív viszonyulása nagyban segítette munkámat, melyet ezúton is köszönök. Dr. Csontos Csaba egyetemi docens (PTE KK AITI) segítségével nyílt lehetőségem vizsgálataimat az égett betegek eredményeinek elemzésével kibővíteni, amiért és az évek során Tőle tanultakért külön hálás vagyok. Dr. Nagy Lilla egykori TDK hallgató sok szabadidőt fektetett a vérminták gyűjtésébe, amiért köszönet illeti. Hálával tartozom Döme Tiborné (PTE KK AITI) és Tóthné Fajtik Csilla (PTE ÁOK SOKI) minták vételezésében és feldolgozásában nyújtott segítségéért. Köszönöm Prof. Dr. Kovács L. Gábornak, hogy csatlakozhattam az általa vezetett Doktori Iskolához, Dr. Jancsó Gábor intézetigazgató egyetemi docensnek (PTE ÁOK SOKI) pedig, hogy a kutatásokhoz kapcsolódó mérések elvégzésére lehetőséget biztosított. Minden kutatótársamat, különösen Dr. Woth Gábort és Dr. Mérei Ákost köszönet illet, amiért velem együtt gondolkodva segítettek a nehézségek leküzdésében. Hálás vagyok Dr. Rendeki Szilárdnak, akinek segítségével lehetőségem nyílt a medicina új aspektusainak megismerésére is.

A PTE KK és ÁOK számos orvosa, szakdolgozója és adminisztrátora segíti nap mint nap kutató, gyógyító és oktató munkámat, melyért és áldozatos munkájukért is köszönet illeti őket.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretnék köszönetet mondani azon betegeknek is, akik beleegyezésükkel hozzájárultak vizsgálataink elvégzéséhez.

