

A korai posztoperatív szövődmények vizsgálata tumor miatt nyelőcső eltávolításon átesett betegeknél

Dr. Márton Sándor

PTE AOK OEC

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Pécsi Tudományegyetem

Egészségtudományi Kar

Doktori Iskola Vezető: Prof. Dr. Bódis József MTA

doktora, egyetemi tanár, rektor.

2010.11.25.

Bevetetés 1.

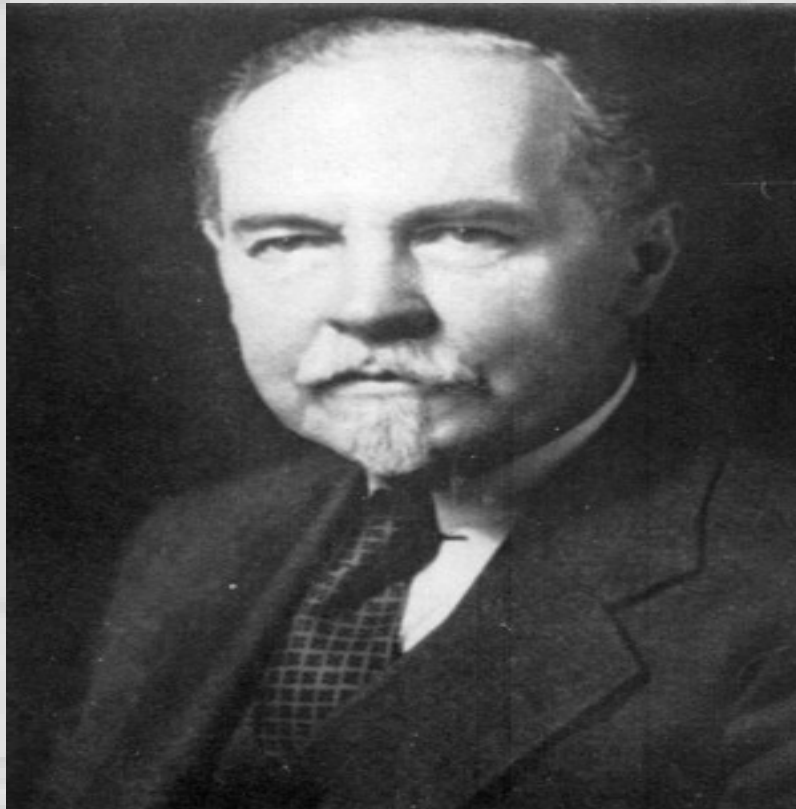
- A nyelőcsődaganat a kilencedik leggyakoribb elváltozás a tumorok között*
- Oschner és DeBakey 1940-ben 191 beteg nyelőcső reszekciója során 72%-os halálozásról számolt be
- Napjainkban az új műtéti eljárások, az intenzív terápia fejlődésével ez a szám körülbelül 10-12%-ra csökkent

*Lerut T., Coosemans W., Deckerg G., Leyn P., et al. Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies. *Surg Oncol* (2001) Nov;10 (3):113-22.

**Hagry O., Coosemans W., Decker G. et al. Effects of preoperative chemoradiotherapy on postsurgical morbidity and mortality in cT3-4±cM+lymph cancer of the oesophagus and gastroesophageal junction. *Eur J Cardiothorac Surg*, (2003) 24(2):179-86; discussion 186.

Bevezetés 2.

Franz Torek (1861–1938)



1913-ban, New Yorkban, mellkasi feltárásból távolította el a nyelőcső középső harmadán elhelyezkedő daganatot

Célkitűzések

1. A tápláltsági állapot vizsgálatai előre jelzik-e a posztoperatív morbiditást és mortalitást?
2. A műtétet követő gyulladásos válasz mediátorai, a C-reaktív protein (CRP), Prokalcitonin (PCT) valamint a mikroalbuminuria (M:Cr) használhatóak-e mint a morbiditás és mortalitás prediktorai?
3. A mellkas megnyitásával járó transztorakális (TT) műtét valóban fokozott posztoperatív kockázatot jelent-e transzhiatális (TH) behatolással szemben?
4. Nyelőcső daganatok esetén alkalmazott kemo-radio terápia befolyásolja-e a posztoperatív szövődmények kialakulását, valamint a műtétet követő gyulladásos választ?
5. Az exogén antioxidáns terápia, az N-acetilcisztein kezelés hatása bárzsing reszekciót követő gyulladásos reakcióra, szervfunkciókra a korai posztoperatív szakban
6. A preventív glutamin hatásának vizsgálata a műtétet követő gyulladásos válaszra, és a posztoperatív szövődményekre

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

Bevezetés.

- A tumor miatti sebészeti beavatkozások krónikus éhezéssel járnak, melynek közvetlen összefüggésének bizonyítása a szövődményekre nem egyértelmű
- Az alultápláltság a sebgyógyulás zavarához, a csökkent immunválaszhoz, károsodott vázizom funkcióhoz a műtét utáni szövődmények emelkedéséhez vezethet*
- Nyelőcső daganatos betegeket összehasonlítva egyéb gasztro-intesztinális tumoros betegekkel, a malnutrició előfordulása egy klinikai tanulmány szerint 79%-kal magasabb**

*Kyle UG., Unger P., Mensi N., Genton L., Pichard C.: Nutrition status in patients younger and older than 60 years at hospital admission: a controlled population study in 995 subjects. *Nutrition* (2002) 18:463–9.

**Larrea J., Vega S., Martinez, et al. The nutritional status and immunological situation of cancer patients. *Nutr Hosp* (1992) 178-184

1.1. Tanulmány célja, beteganyag és módszerek

- A betegek tápláltsági állapotának felmérése, az Espen* valamint, az MNA pontrendszer**, és a leggyakrabban használt biokémiai paraméterek használatával
- Vizsgálatunkba 34 tumor miatti nyelőcső eltávolításon átesett beteget vontunk be
- A betegeket 2 csoportra osztottuk, elhalálozottak (I. csop.), súlyos szövődményeket követően gyógyultak (II. csop.)
- Prospektív, leíró klinikai tanulmány

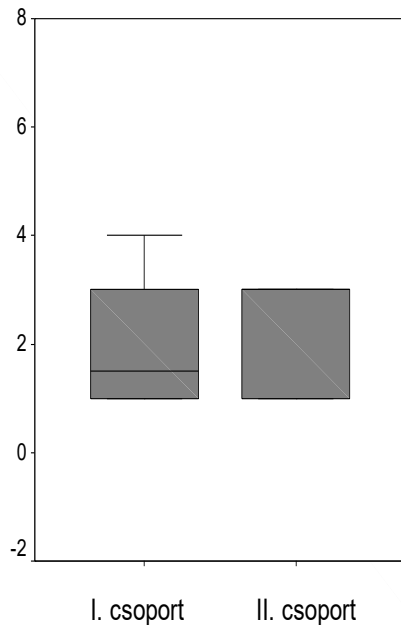
*J. Kondrup, S.P., Allisn M., Elia B., Vellas M., Plauth: ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002 *Clinical Nutrition* (2003) 22(4):415-421.

**Vellas B., Guigoz Y., Garry P. et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* (1999) 05: 116-122.

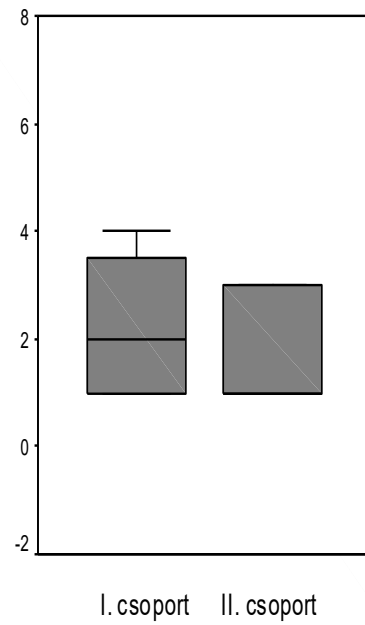
1.2. Eredmények

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

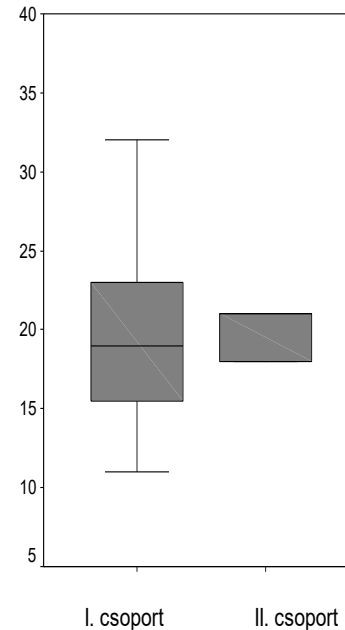
1.2.1.mortalitás



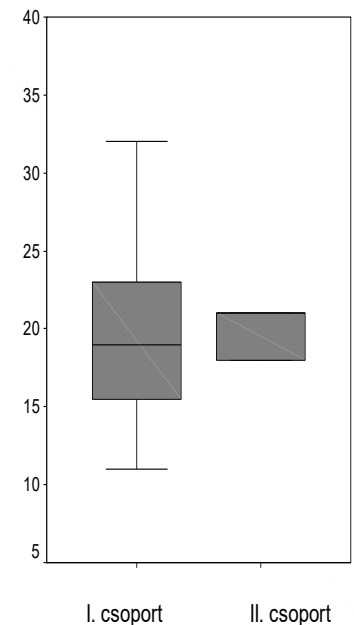
1.2.2.morbiditás



1.2.3.mortalitás



1.2.4.morbiditás



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

1.4. Eredmények

A tápláltsági állapot biokémiai markerei és a posztoperatív mortalitás összefüggése

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

Az adatokat mint középérték és standard deviáció tüntetük fel

1.5. Eredmények

A tápláltsági állapot biokémiai markerei és a posztoperatív szövődmények összefüggése

	Súlyos szövődmény nélkül gyógyultak n=24	Súlyos szövődmény követően gyógyultak n=10	p
BMI	21,0±5,2	22,5±3,6	0,53
Fehérje (g/l)	56,80± 6,95	66,35±5,75	0,68
Albumin (g/l)	34,30±1,66	35,70±4,37	0,77
Prealbumin (g/l)	0,14±0,02	0,19±0,08	0,52
Retinolkötő fehérje (g/l)	0,03±0,01	0,03±0,01	0,50
Limfocita (%)	16,30±4,33	14,4±6,5	0,37
Koleszterin (mmol/l)	3,75 ±1,03	4,66±0,68	0,38
Transzferrin (g/l)	1,78±0,45	1,73±0,44	0,53
Transzferrin szaturáció (%)	18,90±1,64	11,60±8,82	0,89

Az adatokat mint középérték és standard deviáció tüntettük fel

1.6. Konklúzió

A nyelvőcső daganatos betegek preoperatív tápláltsági állapotának felmérése, jelen vizsgálataink alapján nem mutatott összefüggést a posztoperatív morbiditással és mortalitással kapcsolatban.

2. Procalcitonin és $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában

Bevezetés

- A szepszis valamint a többszerv elégtelenség (MOF) napjainkban is az intenzív terápia legnagyobb kihívásai közé tartozik
- Az infekcióra, illetve a gyulladásra válaszul kialakuló akutfázis reakció során mediátorok széles spektruma szabadul fel*
- E betegcsoportnál vizsgáltuk a gyulladásos markerek és a klinikai paraméterek alakulását a korai posztoperatív szakban

*Meisner M., Tschaikowsky K., Hutzler A., Schick C., Schuttler J.: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* (1998) 24, 680.684

2.1. Tanulmányunk célja, beteg anyag és módszerek

- Tanulmányunkba 79 beteget vontunk be
- A mortalitás előrejelzésére felhasználható paraméterek a PCT, CRP, volt, melyet meghatároztunk ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd a 24, 48, 72, órában (t_{24}, t_{48}, t_{72})
- M:Cr-t az anesztézia bevezetésekor (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), ezután a 6, 24, 48, 72, órában ($t_6, t_{24}, t_{48}, t_{72}$) végeztük
- A szervfunkciót Marshall és mtsai alapján kidolgozott pontrendszer (MODS) alapján vizsgáltuk* az első három posztoperatív napon (t_1, t_2, t_3)
- Statisztikai analízist Mann-Whitney-U teszttel és Khi2-próbával valamint a mortalitásra vonatkozóan a Receiver Operating Characteristic (ROC) görbét alkalmaztunk

*Marshall JC., Cook DJ., Christou NV., Bernard GR., et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* (1995), 23:1638-1652

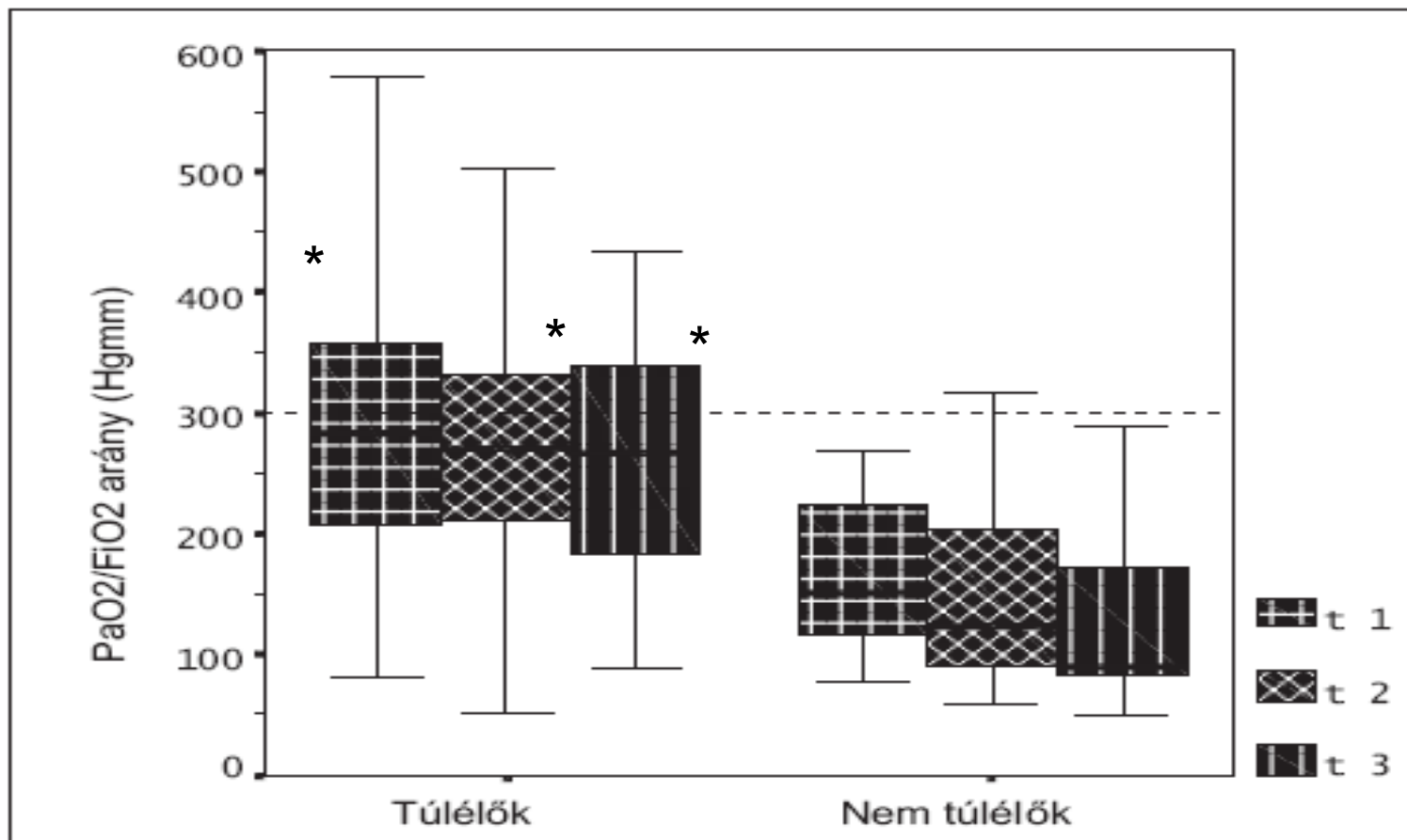
2.2. Eredmények

A betegek adatai é MODS pontszámai

	Túlélők (n=67)	Elhunytak (n=12)	P
Életkor (év)	57 (49-67)	67 (52-75)	NS
Nem (Férfi/Nő)	55/12	10/2	NS
Műtét ideje (perc)	255 (180-390)	290 (191-315)	NS
Apache II	3 (2-6)	4 (2-7)	NS
Intenzív osztályon eltöltött idő (nap)	3(3-4)	16 (13-20)	<0,001.
t₁ (MODS)	2 (0-3)	3 (3-4)	0,001
t₂ (MODS)	1 (1-3)	4 (3-4)	0,001
t₃ (MODS)	2 (0-3)	4 (3-5)	0,001

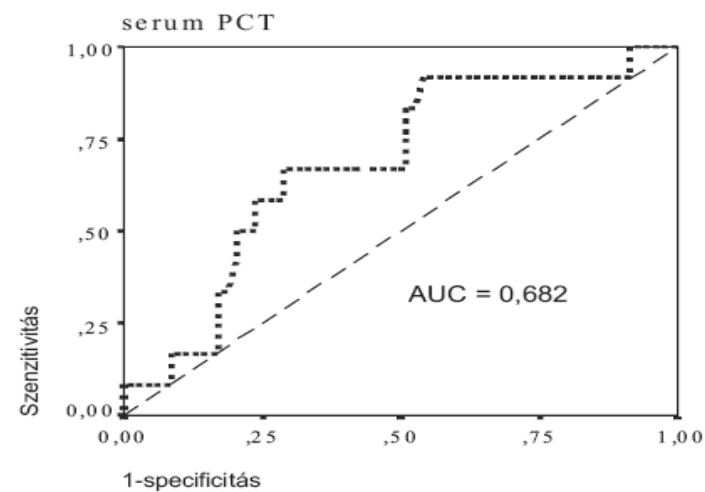
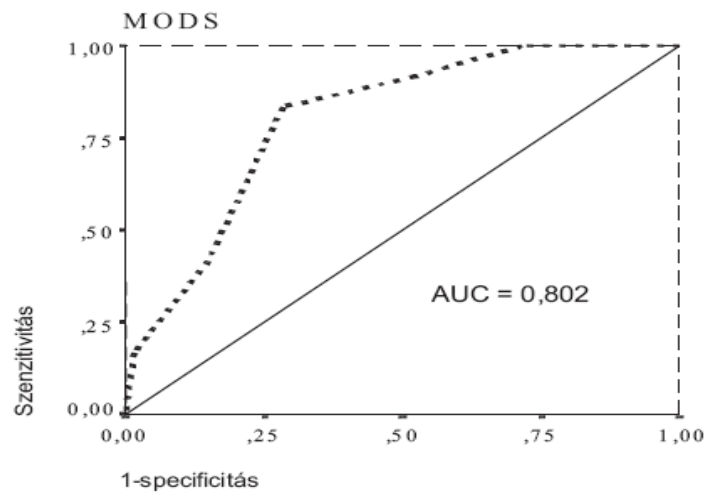
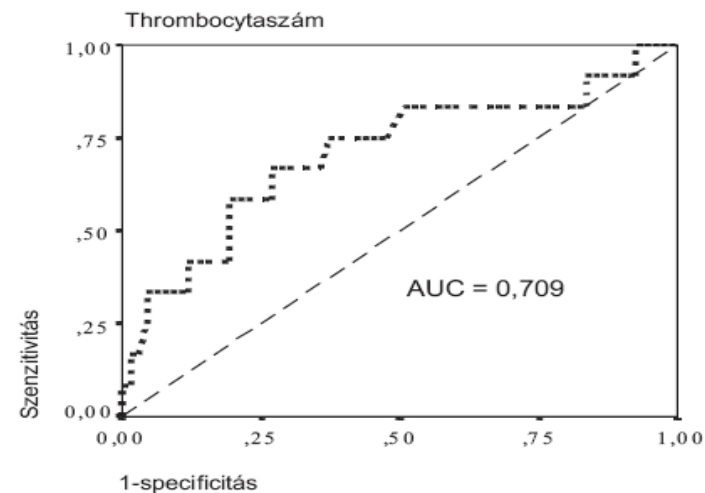
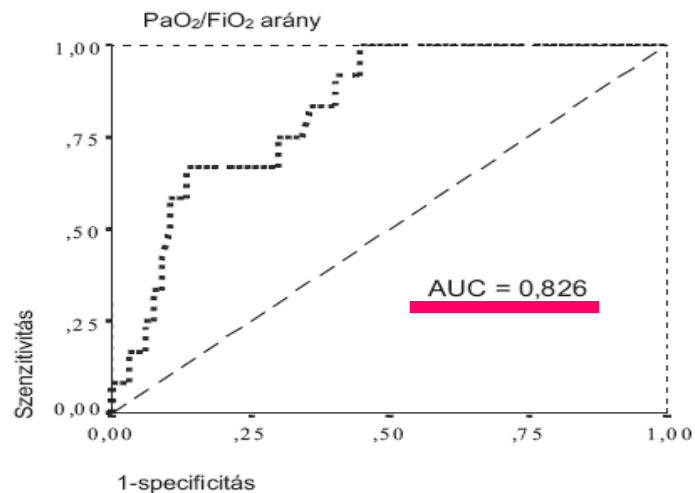
Adatainkat mint medián és interkvartilis tüntettük fel.

2.3. Légzési paraméterek változása ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány) a túlélő és nem-túlélő csoportban



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

2.5. A mortalitásra vonatkozó ROC görbék, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, TCT, és MODS esetén



2.6. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a trombocita szám, MODS szám és a PCT szenzitivitás és specificitás pozitív-negatív prediktív értékei különböző cut-off pontoknál, a mortalitásra nézve

	Szenzitivitás	Specificitás	PPV	NPV
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$				
t_1 :220	75	70	33	94
t_2:260	92	57	29	97
t_3 : 300	100	43	30	100
Trombocita (g/l)				
t_1 :140	55	80	32	90
t_2 :170	75	54	29	94
t_3 :180	83	50	24	95
MODS (pont)				
t_1 :1	92	48	24	97
t_2 :2	83	75	34	96
t_3 :3	42	84	33	88
PCT (ng/ml)				
t_1 :0,5	92	9	16	100
t_2 :2,8	83	50	26	94
t_3 :4,4	67	71	32	93

2.7. Konklúzió

- A biokémiai paramétereknél nem találtunk klinikailag releváns összefüggéseket
- Eredményeink alapján azok a betegek, akiknél az első posztoperatív napon a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány kevesebb, mint 260, sokkal szigorúbb monitorizálást és agresszívabb terápiát igényelnek

Szakmány T., **Márton S.**, Molnár Zs.: Procalcitonin és $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány, mint a mortalitás prediktorai a nyelőcsőműtétek korai posztoperatív szakában. **Magyar Sebészet.** 2002. 55:16-23.

Szakmány T., Molnár Zs., **Márton S.**, Tóth I., Kőszegi T.: Gyulladásos markerek és klinikai paraméterek előrejelző szerepének vizsgálata nagy hasi műtétek után. **Focus Medicinae.** 2002. 4:14-21.

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

Bevezetés

- Nem bizonyított, hogy a TT vagy TH két műtétek közül, melyik jár magasabb szövődmenyekkel a posztoperatív időszakban
- Irodalmi adatok szerint a mellkas megnyitásával járó műtétek után szignifikánsan magasabb a légzési komplikációk száma egyéb operációkhoz képest*.

. *Bolton JS., Sardi A., Bowen JC., Ellis JK.: Transhiatal and transthoracic esophagectomy: a comparative study. *J Surg Oncol.* 51 (1992), 249-53.

3.1. Tanulmányunk célja és jellege

- TT és a TH műtét összehasonlítása a posztoperatív szövődményekre, a biokémiai paraméterekre, az első három posztoperatív napon.
- Prospektív, leíró klinikai tanulmány
- A betegség klinikai progresszióját a MODS pontrendszerrel követtük
- Meghatároztuk az PCT, CRP, a TNF- α , IL-6 szintet a műtét előtt (t_p) közvetlenül az operáció után (t_0), a második (t_1), harmadik (t_2) és a hetedik napon (t_3)
- Mikroalbuminuriát mértük az anesztézia bevezetésekor (t_p), az ITO-ra való érkezéskor (t_0), majd az azt követő 6, 24, 48, 72-ik órában ($t_{6,24,48,72}$).

3.2. Eredmények. A betegek adatai és MODS pontszámai

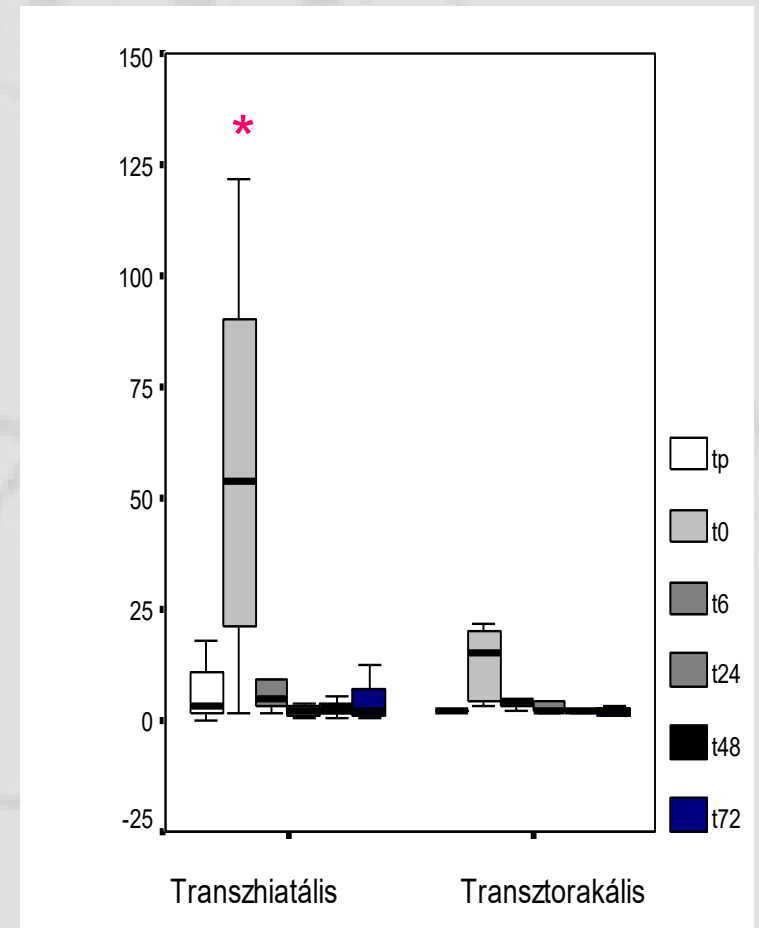
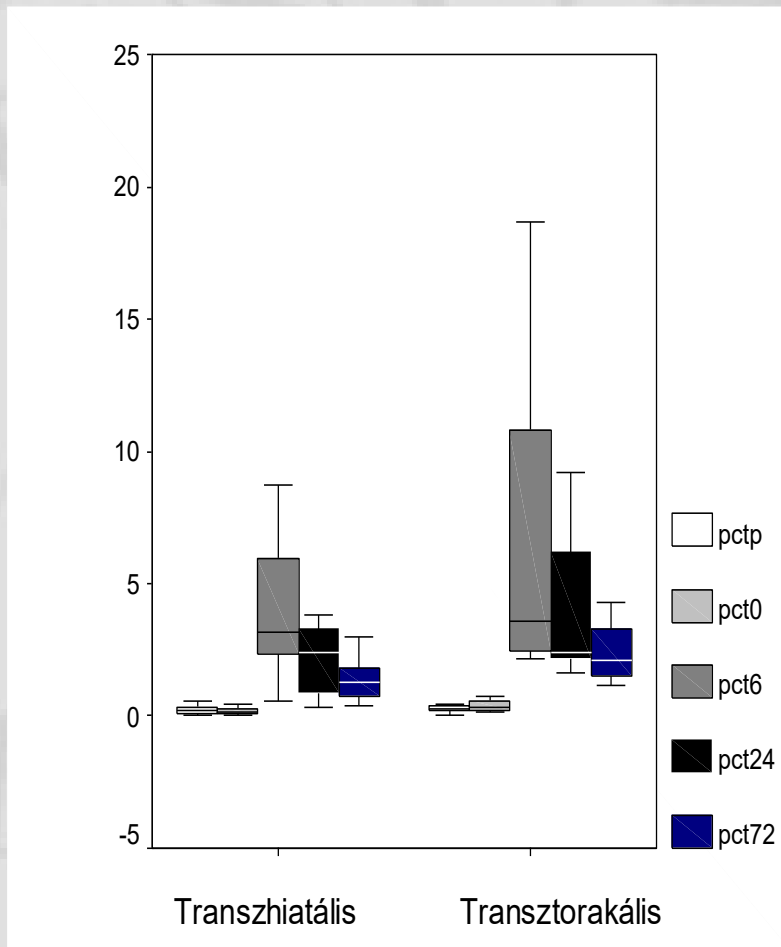
	Transztorakális (TT) n=22	Transzhiatális (TH) n=28	p
Kor: (év)	54 (41-73)	60 (43-76)	NS
Nem: (férfi/nő)	16/8	22/6	NS
Műtési idő: (perc)	300 (180-720)	240 (121-420)	0,019
Túlélő/nem túlélő:	31/6	42/10	NS
SAPS II.	18 (7-30)	16 (7-39)	NS
ITO felvétel MODS	2 (1-3)	2 (1-3)	NS
1. Nap MODS	2 (1-3)	1 (1-3)	NS
2. Nap MODS	2 (1-3)	1 (1-3)	NS
3. Nap MODS	2 (1-4)	3 (0-3)	NS

Adatainkat mint medián és interkvartilis tüntettük fel.

3.3. A szervfunkciók értékei (MODS) a két csoportban

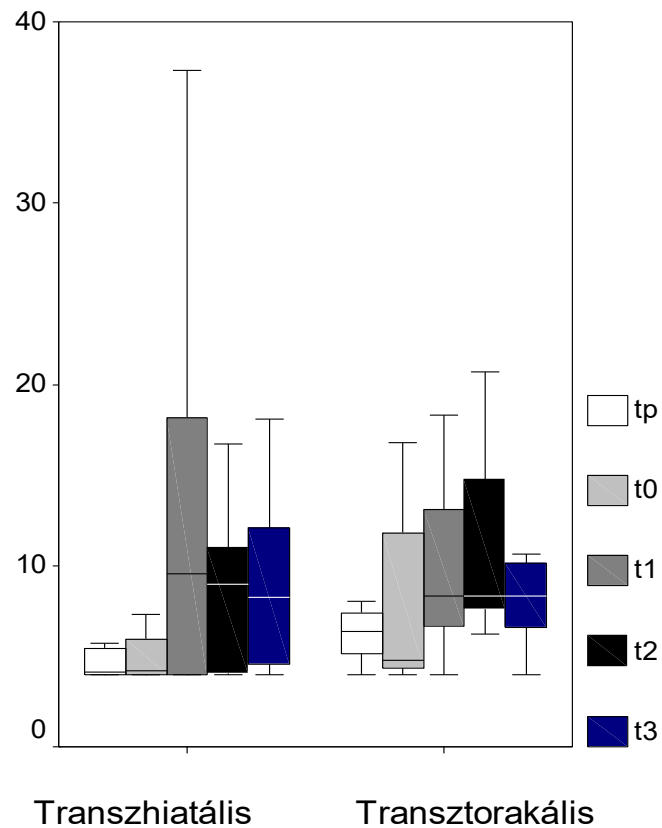
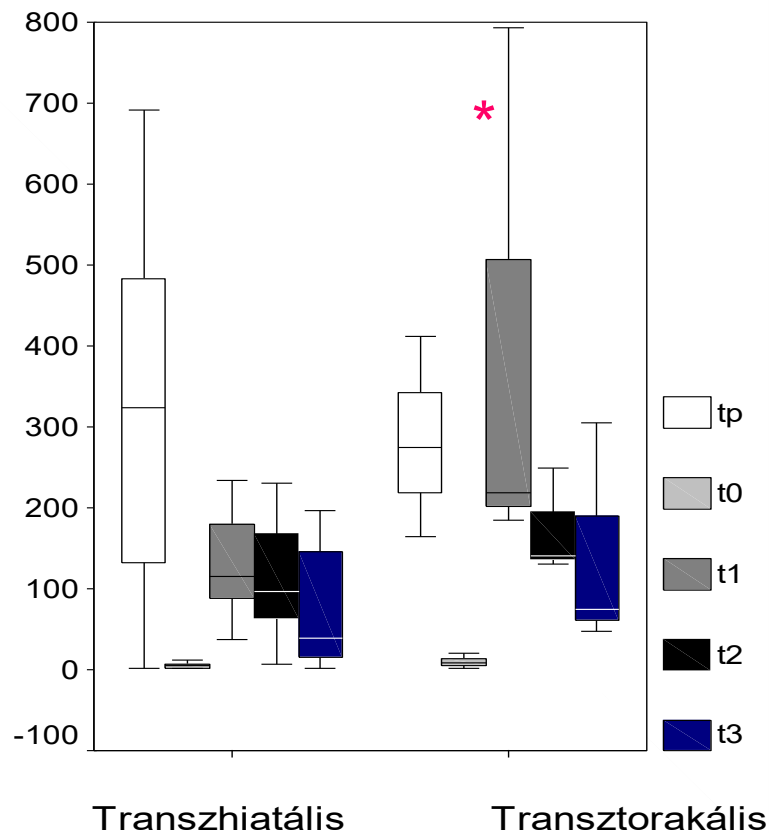
		T ₀	T ₁	T ₂	T ₃
Keringés (P* <i>CVP</i> / <i>MAP</i>)	TH csoport TT csoport p	2,5 (1-29,3) 7,39 (1-14,43) 0,18	5,8 (1-11,75) 5,66 (1-11,63) 0,69	6,99 (1-11,79) 7,45 (1-11,76) 0,18	7,99 (1-19,75) 2,51 (7-25,2) 0,15
Légzés (<i>PaO₂</i> / <i>FiO₂</i>)	TH csoport TT csoport p	362 (182-516) 262 (116-586)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

3.4. A PCT és M:Cr szint változása a két betegcsoport között



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

3.5. TNF- α és az IL-6 változása a két betegcsoport között



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

3.6. Konklúzió

- A műtétet követő M:Cr, és az IL-6 szint kivételével, nem találtunk a gyulladásos markerekben különbséget
- A mellkas megnyitásával járó nagyobb műtéti megterhelés káros hatása sem a klinikai, sem a biokémiai paraméterek alapján nem volt igazolható
- A hasonló posztoperatív mortalitás és morbiditás alapján úgy tűnik, hogy mindkét műtéttípus egyforma rizikójú beavatkozás

S. Márton, T. Szakmány, A. Papp, L. Cseke, P.O. Horváth: Does thoracotomy compared to transhiatal resection alter the early postoperative course of oesophagectomy? ***Diseases of oesophagus.** Volume 18. Number 3. 2005.*

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

- A kemo-radio terápiában részesülnek, hatására számos klinikai tanulmány hosszabb túlélést igazolt*
- A kemoterápia mellékhatásai: immunszuppresszió, csontvelő-depresszió, leukopénia, trombocitopénia, kardio- és nefrotoxicitás
- A sugárkezelés szövődményei: özofágitisz, nyelési nehézség, reflux, súlyvesztés
- A kemo-radioterápiáról a hosszú távú túlélésre számos klinikai tanulmány készült, de a posztoperatív morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatásáról kevés közlemény jelent **

*Walsh TN., Grennell M., Mansoor S., Kelly A.: Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Diseases of Esophagus* (2002)15:121–4.

**David C., Rice., Arlene M., Correra, Ara A. Vaporciyan et al. Preoperative chemoradiotherapy prior to esophagectomy in elderly patients not associated with increased morbidity. *Ann Thorac Surg* (2005) 79:391-7.

A. Papp, L.Cseke, R.S. Maarton Farkas, G. Pavlovics, Chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell oesophageal cancer – are upper third tumours more responsive? ***Pathology & Oncology Research***. [Epub ahead of print].

4.1. Tanulmány célja, beteganyag és módszerek

- A kemo-radio terápia hatásának vizsgálata a posztoperatív szövődményekre, valamint a gyulladásos válaszra
- Prospektív, leíró klinikai tanulmány
- A betegeket két csoportra osztottuk, az első csoport tagjai a műtétet megelőzően kemo-radio terápiában részesültek (I. csoport), míg a másik csoport tagjain előkezelés nélkül végeztek operációt (II. csoport)
- Az I. csoport tagjai a Calvert-séma szerint az első nap carboplatin kaptak, emellett az ötödik napig 5-fluorouracilt 600 mg/m² és 20 mg/m² Ca-folinátot
- A kemoterápia mellett a betegek külső besugárzásban részesültek (250 cGy) naponta, hetente 5 alkalommal, 36 Gy összdózisig

4.2. Jelen tanulmány célja, beteganyag és módszerek

- Vizsgálatunkba 67 beteget vettünk be
- Meghatároztuk műtét előtt (t_0), utána (t_u), a második (t_1), harmadik (t_2) a hetedik (t_7) napon az albumin, összfehérje, prealbumin, retinolkötőfehérje, transzferrin és limfocita, CRP, IL-6, IL-8, és a TNF- α , PCTszintet
- A szervelegtelenségre a MODS pontrendszert alkalmaztuk négy napig (t_1, t_2, t_3, t_4)
- A nefrotoxicitás igazolása céljából meghatároztuk a M.:Cr, a műtét előtt (t_0), után (t_u), a hatodik (t_6), a huszonnegyedik (t_{24}), a negyvennyolcadik (t_{48}) valamint a 72 órában (t_{72})
- A statisztikai analízist χ^2 -próbával és Mann-Whitney-U teszt alkalmazásával végeztük

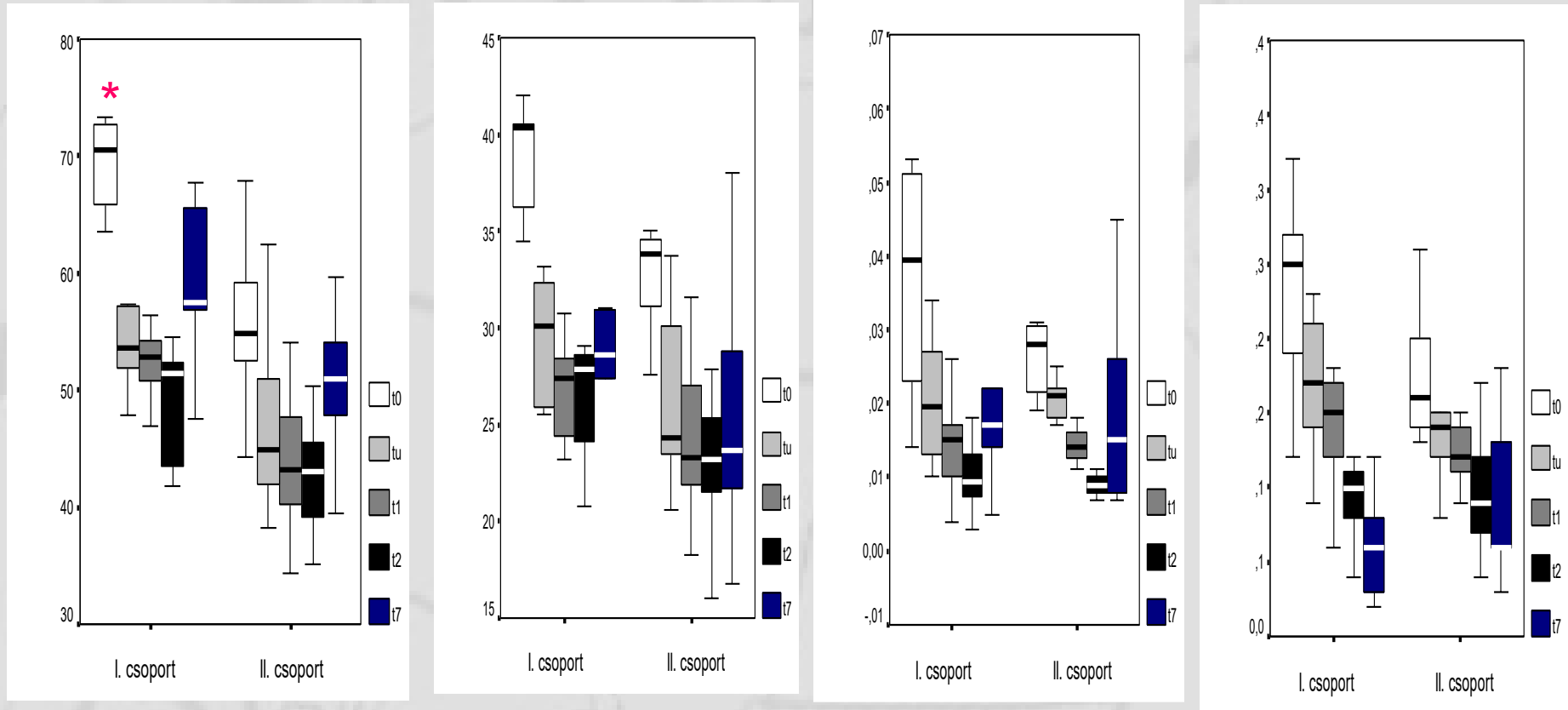
4.3. A betegek adatai

	I. csoport n=23	II. csoport n=44	p
Kor (év)	54 (43-76)	60 (41-75)	0,18
Nem (Férfi/Nő)	15/8	30/14	0,96
Magasság (cm)	173 (164-176)	172 (160-180)	0,86
Testtömeg (kg)	63 (58-85)	68 (45-98)	0,67
Testtömeg index	23 (20-28)	23,5 (17-33)	0,49
Műtét ideje (perc)	300 (120-720)	240 (150-650)	0,14
SAPS 2 (felvételnél)	14,5 (7-25)	15,5 (7-39)	0,72
ITO tartózkodás (nap)	2 (2-13)	4,5 (2-27)	0,47
Kórházi tartózkodás (nap)	21 (15-30)	20 (13-129)	0,71
Túlélés (T/NT)	19/4	35/9	0,73

4.4. A betegek MODS pontszámai

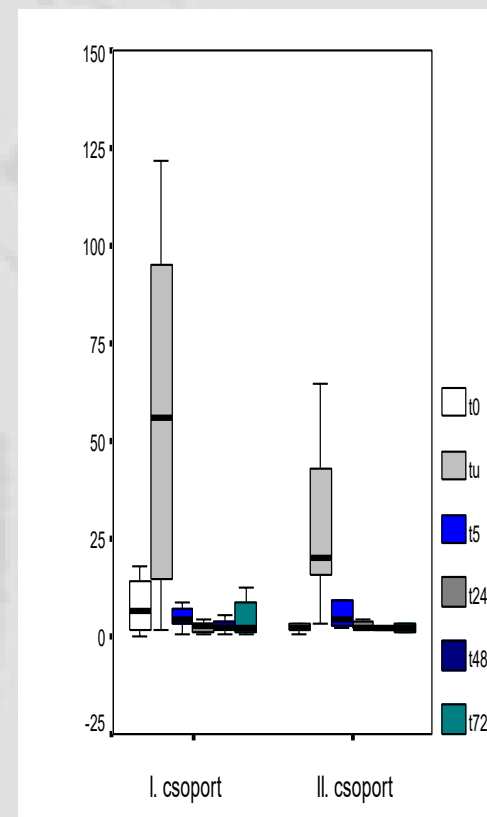
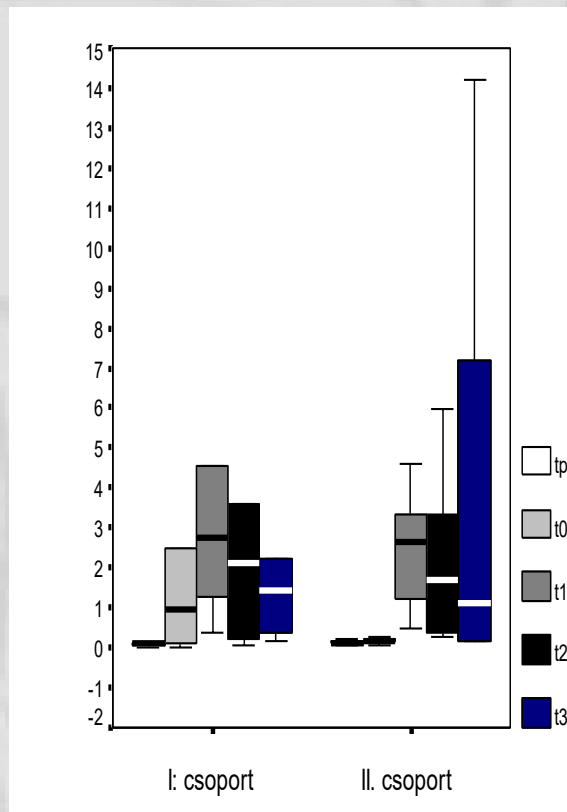
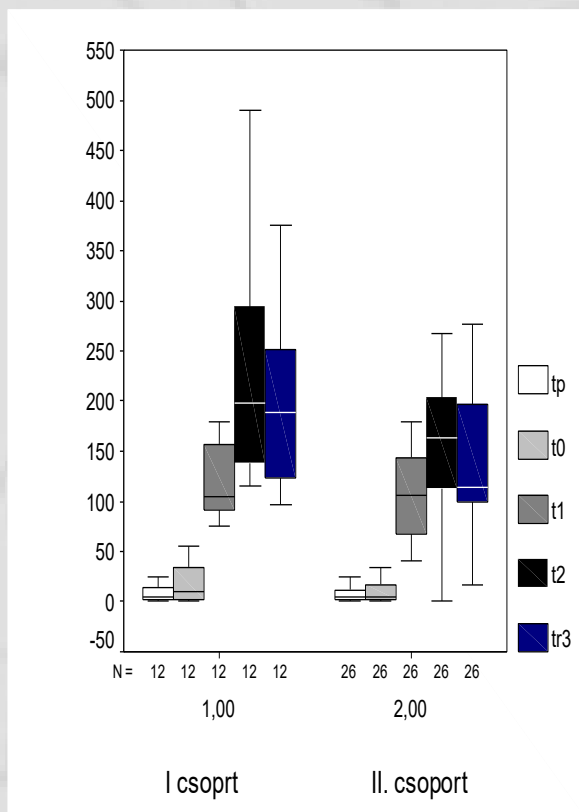
		t_1	t_2	t_3	t_4
CVS (HR*CVP/ MAP)	I. csoport II. csoport P	5,9 (1,31-14,52) 3,24 (2,15-29,33) 0,36	6,3 (1,44-12,32) 5,67 (1,2-15,74) 0,63	7,08 (1,3-12,23) 7,2 (1,1-21) 0,83	5 (1,3-25,22) 8,2 (1,5-19,95) 0,27
Légzés (PaO ₂ /FiO ₂ arány)	I. csoport II. csoport P	232 (72-566) 210 (72-578) 0,18	281 (68-416) 260 (180-610) 0,23	270 (80-503) 192 (50-520) 0,15	263 (114-399) 242 (49-590) 0,59
Vese (kreatinin)	I. csoport II. csoport P	64 (44-85) 75 (44-109) 0,62	64 (41-135) 79 (50-162) 0,39	58 (38-98) 75 (37-113) 0,42	57 (41-98) 63 (43-132) 0,25
Máj (bilirubin)	I. csoport II. csoport P	18 (18-46) 12 (3-38) 0,08	16 (9-25) 11 (7-37) 0,52	13 (4-50) 10 (5-72) 0,44	13 (5-29) 10 (5-82) 0,99
Vérképző rendszer (trombocita)	I. csoport II. csoport P	182 (62-192) 166 (75-233) 0,98	157 (68-183) 165 (97-241) 0,55	127 (65-185) 200 (107-291) 0,77	130 (80-138) 194 (64-148) 0,72
Neurológiai (GCS)	I. csoport II. csoport P	15 (13-15) 15 (12-15) 0,92	15 (14-15) 15 (13-15) 0,97	15 (11-15) 15 (3-15) 0,51	15 (14-15) 15 (3-15) 0,86

4.5. Az összfehérje, albumin, RBP és prealbumin változása a két csoportban



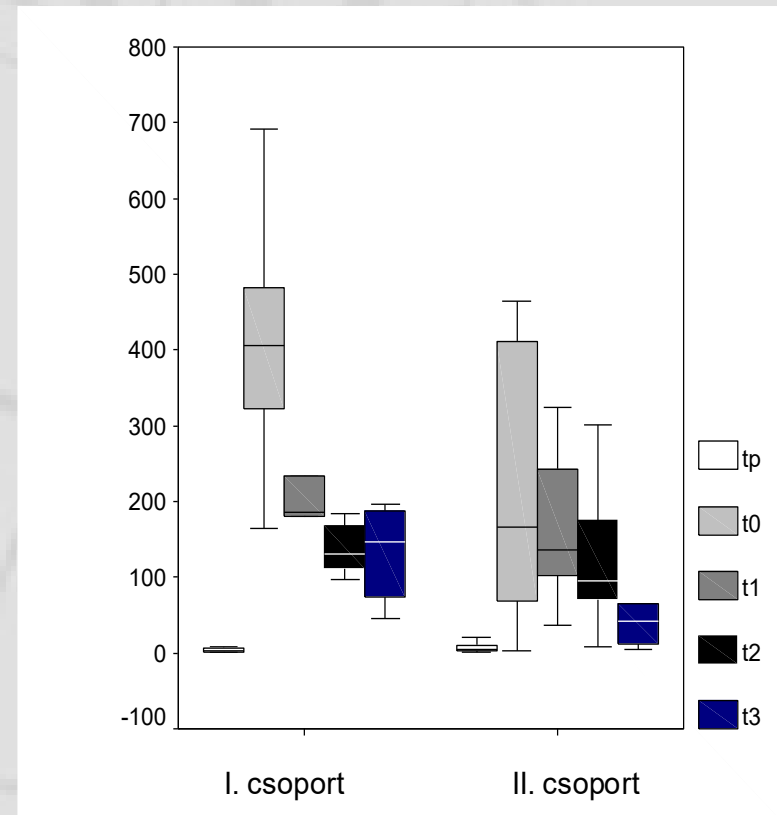
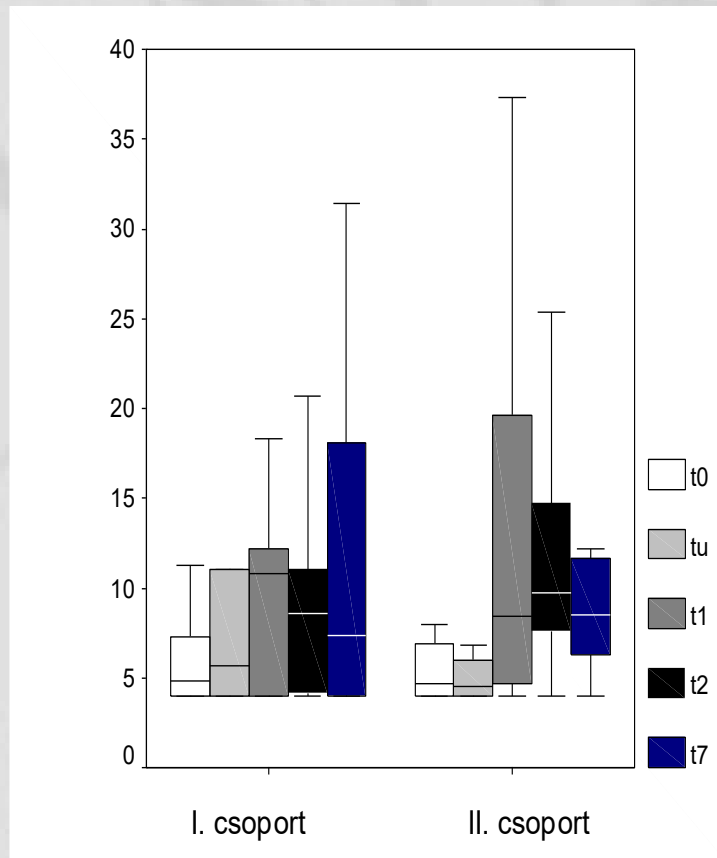
Az adatokat „box-plot” formájában ábrázoltuk. Ábránkon a minimum-maximum, medián, interkvartilis tartomány értékeit tüntettük fel. A két csoport közötti különbséget minden észlelési pontnál Mann-Whitney U-tesztel ellenőriztük.

4.6. A PCT (mg/ml) és CRP (mg/ml) és M:Cr változása a két csoportban



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

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



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

4.8. Következtetések

- A preoperatív kemo-radio terápia nem befolyásolta a közvetlen posztoperatív szövődményeket
- A betegek tápláltsági állapotát felmérő vizsgálataink műtét előtt minden pontban magasabbak voltak az I. csoportnál, bár statisztikailag igazolható különbséget csak az összfehérje szintnél találtunk
- Valószínű, hogy a betegek tumorának nagysága a kemo-radio terápia hatására csökkent, ezáltal a táplálékfelvételük javult
- A műtétet követő gyulladásos válasz nem mutatta a kemo-radio terápia immunszuppresszív mellékhatásait

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

Bevezetés 1.

- A MOF kialakulásában fontos szerepet tulajdonítanak az oxigén szabadgyököknek, illetve a szervezet oxidáns-antioxidáns egyensúly felborulásának*
- Az irodalom felvetette, hogy az endogén antioxidánsokéhoz hasonló hatás érhető el exogén gyökcsapdák alkalmazásával
- Ezek közül talán legtöbbet vizsgált vegyület a NAC.

*Repine J. E., Parsons P. E.: Oxidant-antioxidant balance in endotoxin-induced oxidative injury and tolerance to oxidative injury. In: Brigham K. L.: *Endotoxin and the Lungs* (1994) New York, Marcel Dekker, 207–227.

5.2. Beteganyag és módszer

Vizsgálatunkba 93 nyelőcső eltávolításon átesett beteget vettünk be

Blokk randomizációt követően a betegek egyik csoportja 150 mg/ttkg–intravénás bólust injekciót követően 12 mg/kg/h NAC-t kaptak (NAC csoport) a műtét ideje alatt, míg a másik csoport (Kontroll csoport) ugyanezen mennyiségű placebót

A szervfunkciókat a MODS score segítségével vizsgáltuk

Tanulmányunk jellege: Prospektív, randomizált, kettősvak klinikai tanulmány

5.3. Eredmények

Table 2. The course of the MODS in NAC and placebo treated patients

MODS	NAC (n=47)	Placebo (n=46)	<i>p</i>
t_0	2 (1-3)	1 (1-3)	0.457
t_1	1 (0-3)	1 (0-2)	0.269
t_2	1 (2-3)	2 (1-3)	0.864
t_3	2 (1-3)	2 (1-3)	0.770

5.4. Konklúzió

- Tanulmányunkban a profilaktikusan alkalmazott NAC-kezelés nem volt hatással a posztoperatív szervfunkcióra
- Szignifikánsan alacsonyabb CRP szinteket mértünk azonban a t24 és t48 időpontokban az NAC csoport betegeinél [t24: medián: 84,5 interquartilis tartomány: (62,48-120,25) vs. 118 (86-137) mg/l; $p=0,020$; t48: 136 (103-232) vs. 195 (154,5-252) mg/l $p=0,013$, NAC vs. placebo
-
- A NAC rutinszerű alkalmazását nyelőcső műtéteknél nem támasztják alá*

Szakmany T., **Márton S.**, Molnar Z.: Lack of effect of prophylactic N-acetylcysteine on postoperative organ dysfunction following major abdominal tumour surgery. A randomized, placebo controlled, double-blinded clinical trial. *Anaesth Int Care*. 2003. Jun;31(3):267-71.

6. Glutamin szupplementáció hatása nyelőcsőreszekált betegeknél.

Bevezetés

- A glutamin legfontosabb tulajdonsága szövetek közötti nitrogénszállítás biztosítása, ezáltal a szervezet fehérje-szintézisének szabályozása
- Zhu-Ming Jiang és mtsai 2004-ben egy metaanalizist végeztek. Vizsgálatuk alapján sebészeti beteganyagon a glutamindipeptidek hatására a posztoperatív fertőzőes szövődmények számának csökkenését, a kórházi kezelési idő rövidülését, emellett a kezelési költségek redukcióját találták*

*Zhu-Ming Jiang, Huan Jiang, Peter Fürst: The impact of glutamine dipeptides on out-come of surgical patients: systemic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Clinical Nutrition Supplements* (2004) 1, 17-23.

6.1 A tanulmány célja, jellege, beteganyag és módszer

- Az exogén preventív, glutamin hatásának vizsgálta
- Prospektív, randomizált, klinikai tanulmány
- A Regionális Kutatásetikai Bizottság jóváhagyása után a betegeket borítékos blokk randomizációt követően két csoportra osztottuk.
- A Glutamin csoport tagjai (Gl. csop.) a műtét előtt három napig, majd az operációt követően hét napig 0,5 g/ttkg glutamint (Dipeptiven, Fresenius) kaptak 6 óra alatt folyamatos infúzió formájában, míg a Kontroll csoport (K.csop.) betegei placebót.
- Az operáció alatt behelyezett jejunosztómán keresztül a műtétet követően rehidráló sóoldatot kaptak 10 ml/óra mennyiségben.
- Az első napon 15 kcal/ttkg, a második napon 20 kcal/ttkg, a harmadik napon 25 kcal/ttkg, a negyedik naptól kezdve a perorális táplálásig 30 kcal/ttkg enterális oldatot kaptak

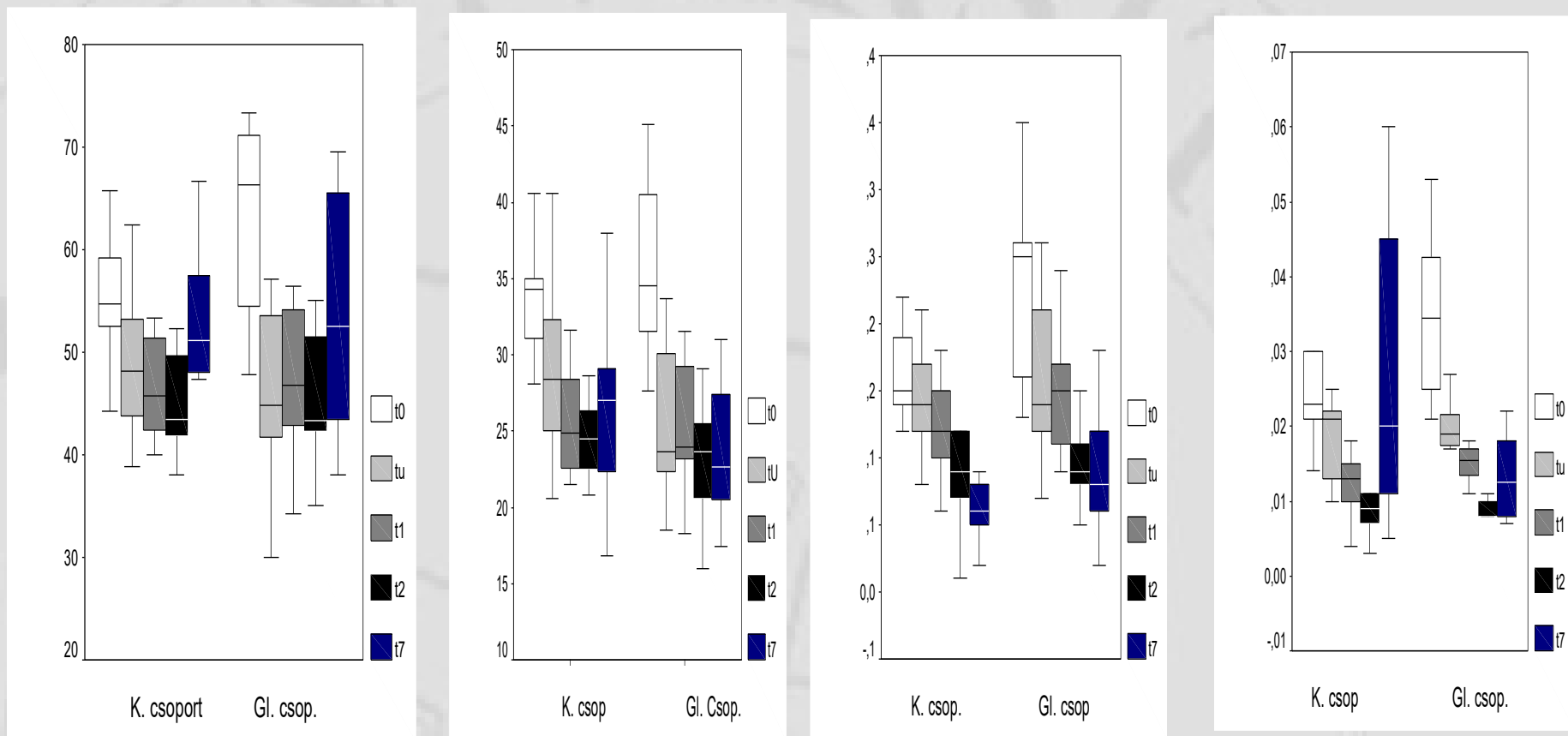
6.2. Tanulmány célja és jellege, beteganyag és módszer

- Betegeinknél meghatároztuk az operáció előtt (t_0), után (t_u), a az első (t_1), a második (t_2) és a hetedik napon (t_7) az összfehérje, albumin, prealbumin, RBP, transzferrin, transzferrinszaturáció, CRP, PCT, limfocita, IL-6, IL -8, TNF- α , szintjét
- A betegek klinikai progresszióját, a MODS pontrendszerrel figyeltük
- A statisztikai analízist χ^2 -próbával és Mann-Whitney-U teszttel végeztük.

6.3. A betegek adatai

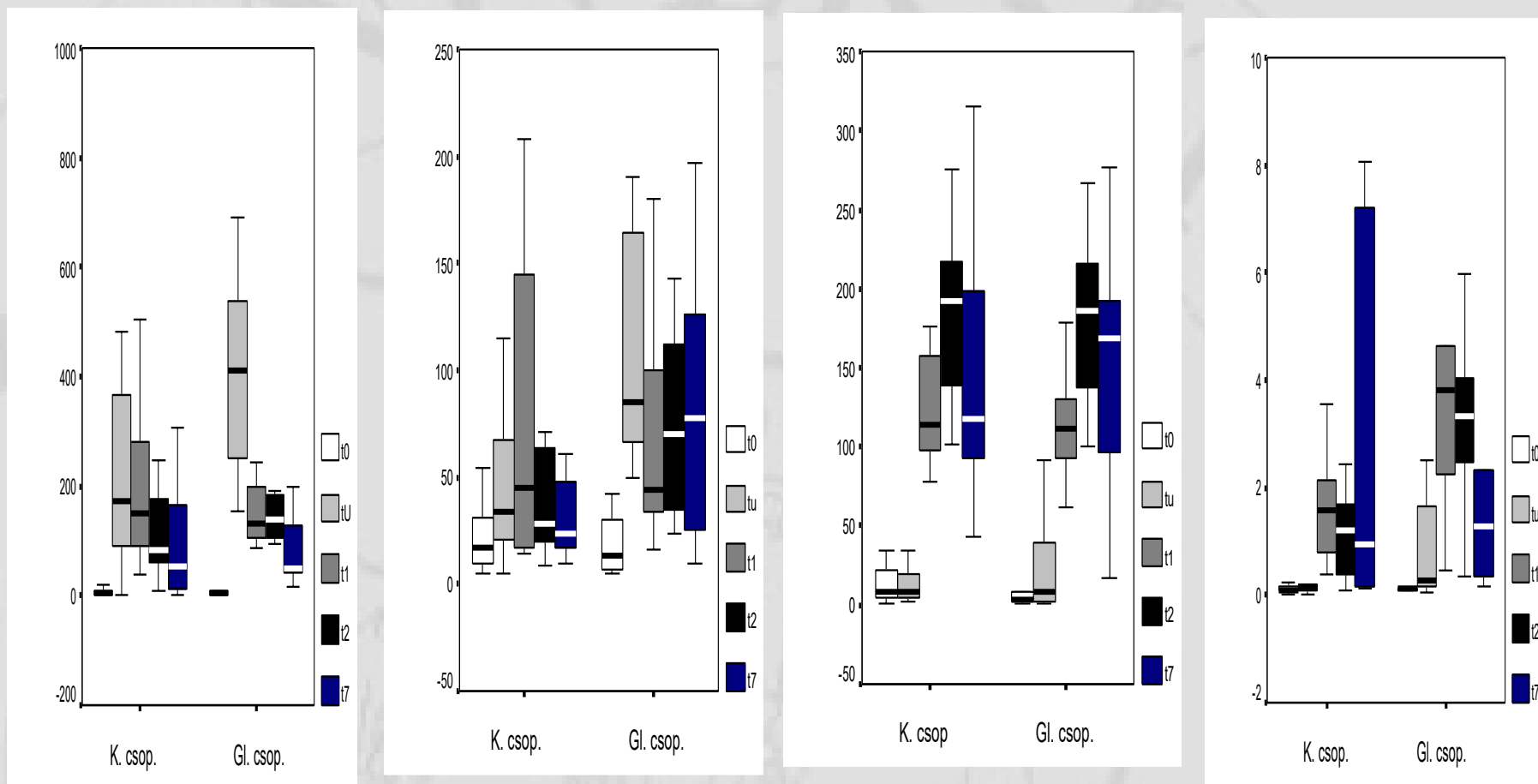
	Glutamin csoport n=15	Kontroll csoport n=20	<i>p</i>
Kor:(év)	56 (48-64)	58 (44-75)	NS
Nem: (férfi/nő)	8/5	12/8	NS
Műtéti idő: (perc)	310 (150-360)	330 (180-420)	NS
Magasság (cm)	174 (160-176)	173 (165-180)	NS
Testsúly (kg)	63 (45-95)	68 (44-98)	NS
BMI	23,5 (17-33)	23 (18-33)	NS
Túlélő/nem túlélő:	12/3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

6.4 A szérum összfehérje, albumin, prealbumin és RBP változásai



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

6.6. Az IL6, IL8, CRP, PCT változása a két csoportban



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

6.7. Következtetések

- A glutamin nem befolyásolta a betegek morbiditását, mortalitását, a műtétet követő gyulladásos választ.
- Oka ismeretlen, elképzelhető, hogy a glutamin enterális táplálással kiegészítve elveszti hatékonyságát, esetleg a szervezet, mint energiaforrást elégeti
- Lehetséges, hogy a glutamin adásának idejét, illetve dózist az irodalom által ajánlottal szemben emelni kell, esetleg 24 órás folyamatos infúzió formájában, ennek bizonyítására további vizsgálatok szükségesek

S. Marton, S. Ghosh, A. Papp, L. Bogar, T. Koszegi, V. Juhasz, L. Cseke, P. Horvath OP.:
Effect of glutamine in patients with esophagus resection. ***Diseases of oesophagus.*** [Epub ahead of print).

Eredmények összefoglalása

1. A nyelőcső daganatos betegek preoperatív tápláltsági állapotának felmérése nem mutatott semmilyen összefüggést a posztoperatív morbiditással és mortalitással kapcsolatban
2. Azok a betegek, akiknél a műtét utáni első napon a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány alacsonyabb mint 260 Hgmm, sokkal szigorúbb megfigyelést és agresszívebb terápiát igényelnek.
3. A mellkas megnyitásával járó műtét káros hatása sem a klinikai, sem a biokémiai paraméterek alapján nem volt igazolható betegeinknél.
4. A kemo-radioterápia nem befolyásolta a posztoperatív morbiditást, szervfunkciót.
5. A profilaktikus NAC alkalmazása nem befolyásolta a műtét utáni szövődmények előfordulását és a gyulladásos választ
6. A preventív glutamin adásának nincs hatása a műtétet követő morbiditásra és mortalitásra, ezért rutinszerű adása tanulmányunk alapján nem indokolt.

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel, tartozom, akik a dolgozatom létrejöttében segítettek:

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

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

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

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

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

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

Munkámban nagy segítségemre volt dr. Juhász Vera, dr. Tóth Ildikó és dr. Szakmány Tamás dr. Bobby Gost dr.

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

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