

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**IgM-mel dúsított polivalens immunglobulin hatásának
tanulmányozása *E. coli* indukált sertés szepszis modellben**

Dr. Ujhelyi Balázs

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2026

**IgM-mel dúsított polivalens immunglobulin hatásának tanulmányozása *E. coli* indukált
sertés szepszis modellben**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Ujhelyi Balázs okleveles belgyógyász szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája
keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Csontos Csaba, PhD
Dr. Veres Katalin, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Csiba László, MTA doktora, Akadémikus
tagok: Prof. Dr. Csontos Csaba, PhD
Dr. Veress Katalin, PhD
Prof. Dr. Nagy Endre, MTA doktora
Prof. Dr. Babik Barna, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet
„A” épület előadóterme
2026. szeptember 21. 13:00

1. BEVEZETÉS

A szepszis a szervezet fertőzésre adott inadekvát válaszreakciójának következtében kialakuló többszervi funkciózavarral járó életet veszélyeztető állapot. A kórkép okozta kórházi mortalitás világszerte jelentős népegészségügyi probléma. A szepszis a világ egyik vezető halálos kimenetelű betegsége, amely évente több mint 50 millió embert érint. Mortalitási rátája a korai felismerés és kezelés ellenére is 20-50% között mozog. A szepszis miatti átlagos kórházi tartózkodási idő kétszer olyan hosszú, mint bármely más halálhoz vezető betegségé. Továbbá a szepszist túlélőknél fokozott a halálozás vagy az egészséggel kapcsolatos életminőség romlásának kockázata, még a kórházból való elbocsátás után is. A fejlett országokban is jelentős közegészségügyi kihívást jelent: az Európai Unióban évente körülbelül 700-800 ezer szepszis miatti haláleset következik be, miközben a kezelés költsége milliárdos nagyságrendű. Magyarországon a helyzet hasonlóan aggasztó. A Nemzeti Népegészségügyi Központ adatai szerint a kórházi szepszis-incidenciák száma évről évre nő, különösen az intenzív osztályokon, ezért a szepszis jelentősen hozzájárul a betegségek globális egészségügyi terhéhez.

A szepszis patofiziológiája összetett: a kezdeti hiperinflammációt paradox módon hipoinflammáció (immunparalízis) követi, ami a másodlagos fertőzések és a szervkárosodások fő oka. A jelenlegi terápiás irányelvek – mint a Surviving Sepsis Campaign (SSC) protokollja – hangsúlyozzák a korai antibiotikum kezelés indítását, a volumen reszuszcitációt és a szervtámogató kezeléseket, ám ezek nem mindig elegendőek a halálozás csökkentésére. Ezen a ponton merül fel az IgM-mel dúsított polivalens immunglobulin (IgM-enriched IVIG) kezelés (Pentaglobin®). Magas IgM tartalmuk révén hatékonyan semlegesítik az endotoxint, fokozzák a fagocitózist, gátolják a citokinvihart és helyreállítják az immunrendszer egyensúlyát. A Pentaglobin kezelés klinikai vizsgálatai ígéretes eredményeket mutatnak: metaanalízisek szerint szepszissel kezelt betegeknél 20-30%-kal csökken a mortalitás, különösen Gram-negatív fertőzésekben.

A szakirodalomban azonban ellentmondások vannak az IgM-mel dúsított polivalens immunglobulin optimális dózisát, az infúzió időzítését és szelektív alkalmazását illetően, részben a heterogén betegpopulációk miatt. Jelen disszertáció célja az IgM-mel dúsított polivalens immunglobulin hatásának vizsgálata *Escherichia coli* (*E. coli*) indukált sertés szepszis modellben. Eredményeink hozzájárulhatnak a kezelési protokollok finomhangolásához javítva a betegség prognózisát.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Célunk volt a munkacsoport által korábban kialakított *E. coli* indukált szepszis sertésmodellben a hemodinamikai, hemoreológiai és mikrocirkulációs változásoknak a vizsgálata.
2. Célul tűztük ki egy olyan protokoll kidolgozását, ami lehetővé teszi a profilaktikusan és terápiásan adott Pentaglobin vizsgálatát.
3. A kidolgozott protokoll szerint tanulmányozni kívántuk az IgM-mel dúsított immunglobulin hatásait a hemodinamikai, mikoreológiai és mikrokeringési paraméterekre.
4. Végezetül célunk volt a profilaktikusan és terápiásan adott polivalens immunglobulin hatásait összehasonlítani, és következtetéseket levonni az eltérő adagolási módszerek vonatkozásában.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Kísérleti állatok és protokoll

A kísérletet az Európai Unió irányelv (63/2010 EU-irányelv) és a magyar állatvédelmi törvény (1998. évi XXVIII. törvény “Az állatok védelméről és kíméletéről”) szerint, valamint a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatjóléti Bizottságának jóváhagyásával végeztük (engedélyek regisztrációs számai: 18/2023/DEMÁB).

Az állatok tartási helyiségeiben szellőzést (15–20 légcserét óránként) és fűtést (központi és padlófűtés) biztosítottunk, az állatok testtömegétől függően 22 és 26 °C közötti hőmérsékleten. A páratartalom szélsőséges és hirtelen ingadozásait elkerültük. Az állatok fajuknak megfelelő takarmánykeveréket kaptak, az ivóvizet pedig önitató rendszer biztosította.

A kísérleti állatokat négy különböző kezelési csoportba osztottuk:

1. Kontrollcsoport: csupán a többi csoportban is alkalmazott folyadékpótlásban részesültek.
2. *E. coli* bakteriémia csoport: ez a csoport *E. coli*-szuszpenziót kapott.
3. *E. coli* paralel Pentaglobin (PG) csoport: az állatok az *E. coli* szuszpenzióval egyidejűleg IgM-mel dúsított immunglobulint kaptak.
4. *E. coli* késleltetett PG csoport: a Pentaglobin adagolását az *E. coli* szuszpenzió beadását követő 60 perc múlva kezdtük meg.

Kísérletünkbe harminc egészséges, 12 hetes fiatal Topigs Norsvin nőtény sertést vontunk be, melyeket randomizált módon 4 csoportba osztottunk. A kontrollcsoport (n=6) átlagos súlya $24,5 \pm 2,9$ kg, hossza $91,3 \pm 2,9$ cm volt. Az *E. coli* bakteriémás csoport (n=8) átlagos súlya $20 \pm 2,5$ kg, hossza $88 \pm 5,4$ cm volt. Az *E. coli* paralel PG csoport (n=8) átlagos súlya $22,3 \pm 3,6$ kg, hossza $88,4 \pm 4,5$ cm volt. Az *E. coli* késleltetett PG csoport (n=8) átlagos súlya $20,3 \pm 1,5$ kg, hossza $84,8 \pm 2,8$ cm volt.

A kísérleteket narkózisban végeztük. Az azaperon (2 mg/kg intramuszkulárisan; Stresnil, Elanco GmbH, Cuxhaven, Németország) premedikációt követően az indukciót 15 mg/kg ketamin (CP-Ketamin-hidroklorid 10%) és 1 mg/kg xilazin (CP-Xilazin-hidroklorid 2%) intramuszkuláris adagolásával végeztük. Az anesztézia fenntartását 1 mg/kg xilazin és 10 mg/kg ketamin intravénás adagolásával biztosítottuk. Az indukciót követően endotracheális intubációt végeztünk, amelyet nyomástámogatott mechanikus lélegeztetés követett (Aeonmed Respiratory Ventilator VG70, Beijing Aeonmed Co., Ltd., Peking, Kína). A mechanikus lélegeztetés célja, hogy az artériás parciális oxigénnyomás 100 ± 10 Hgmm, a parciális széndioxid-nyomás pedig körülbelül 40 ± 5 Hgmm körüli érték legyen. A jobb femorális artéria sebészi preparálását követően PICCO artériás kanül (Getinge PICCO Catheter 4F, 16 cm,

Pulsion Medical System SE, Feldkirchen, Németország) került behelyezésre az artériába, míg a vena jugularis externába centralis vénás kanül (Certofix Duo 7F, 20 cm, B. Braun Trading Ltd., Budapest, Magyarország) került a vérvétel, a hemodinamikai mérések és a kezelés adásának céljából. A műtő hőmérséklete 25 Celsius-fok volt. Az állatok alá melegítő párnát helyeztünk, mely segítségével 37 Celsius-fokos maghőmérsékletet biztosítottunk. Óradiurézis mérésére szuprapubikusan behelyezett cisztosztómás hólyagkatétert alkalmaztunk.

A klinikai gyakorlathoz hasonlóan a szepszisben észlelhető hipovolémiás állapot mérséklésére volumen pótláshoz folyamodtunk. A kontroll-, az *E. coli* bakteriémia- és a PG-kezelés csoportokban a sertéseknek fiziológiás sóoldatot („Baxter” 0,9%-os nátrium-klorid, pH = 4,5–7, ozmolaritás: 308 mOsm/L, Baxter Hungary Kft.) adtunk intravénásan 10 ml/kg/h sebességgel. A kontrollcsoport csak folyadékpótlásban részesült, míg a másik három csoport állatai *E. coli* szuszpenziót kaptak. Az *E. coli* bakteriémia, az *E. coli* paralel PG és az *E. coli*-késleltetett PG csoportokban a szepszis indukciója valamennyi kísérleti állatnál azonos módon történt.

Az *Escherichia coli* kultúrát ($2,5 \times 10^5$ /mL; ATCC 25922, Debreceni Egyetem Klinikai Központ Orvosi Mikrobiológiai Intézet) folyamatos intravénás infúzióban, fiziológiás sóoldatban oldva, a következőképpen adtuk: 2 mL az első 30 percben, ezt követően 4 mL a következő 30 percben, a maradék 32 mL baktériumtenyészetet pedig 120 perc alatt adtuk be a sertéseknek. Összesen $9,5 \times 10^6$ *E. coli*-t kaptak az állatok 180 perc alatt.

A paralel PG csoportban az állatok az *E. coli* kezeléssel egyidejűleg 20 perces bólus infúzióban 0,75 g/ttkg IgM-mel dúsított immunglobulint kaptak. A késleltetett PG csoportban 0,67 g/ttkg Pentaglobin bólus adagot kaptak az *E. coli* beadása után egy órával, amelyet 240 percre tartó, 0,02 g/kg/h sebességű folyamatos infúzió követett. A paralel és késleltetett PG csoport állatai testsúly kilogrammra számítva megegyező mennyiségű PG-t kaptak. Az immunglobulin infúzió térfogatát levontuk a fenntartó fiziológiás sóoldat térfogatából, így a kapott teljes térfogat 10 mL/kg/h volt.

Mind a négy csoport állatait 6 órán keresztül obszerváltuk; a megfigyelési időszak alatt egyetlen állat sem pusztult el. A kísérlet végén a sertéseket pentobarbital-nátrium (90 mg/kg, Release, WDT- Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte eG, Garbsen, Németország) intravénás adagolásával altattuk túl. A vizsgálat során az intravénás anesztézia, a fiziológiás sóoldat, az *E. coli* szuszpenzió, az immunglobulin és a nyomástámogatott lélegeztetés kivételével más gyógyszert (beleértve az antibiotikum-kezelést) vagy terápiás beavatkozást nem alkalmaztunk.

3.2. Hemodinamikai mérések

A hemodinamikai változásokat transzpulmonális termodilúció és pulzus kontúr analízis elvén alapuló PICCO™ (PULSION Medical Systems AG, Munich, Germany) készülékkel mértük. A méréseket bal oldali vena jugularis externa, illetve bal oldali artéria femoralisba helyezett kanülök segítségével végeztük. A termodilúciós mérések során két óránként, mérések alkalmával 3 alkalommal 10 ml ($T=8\text{ }^{\circ}\text{C}$) fiziológiás sóoldatot fecskendeztünk a centrális vénás katéterbe. A hőmérsékletváltozásból termodilúciós görbét rajzolt a monitor. A görbe alatti terület, a pulzus, illetve számolt aorta compliance segítségével szívütesről szívütesre monitorozhattuk a perctérfogatot. A haemodinamikai paraméterek közül a szívindex [CI ($\text{ml}/\text{perc}/\text{m}^2$)], globális végdiasztolés volumenindex [GEDVI (mL/m^2)], intratorakális volumenindex [ITBVI (mL/m^2)], extravaszkuláris tüdővízindex [EVLWI (mL/kg)], szisztémás vaszkuláris rezisztencia index SVRI ($\text{dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^5\times\text{m}^2$), stroke volumen variabilitás [SVV (%)], pulzusnyomás variabilitás [PPV (%)], pulzus [HR (1/perc)] és artériás középnyomás [MAP (Hgmm)] került rögzítésre. A kísérletek során a PPV/SVV értelmezéséhez szükséges összes feltétel teljesült, beleértve a sinus ritmust, az alacsony légzési térfogatot a gépi lélegeztetés során és az alacsony PEEP-et.

3.3. Véggáz, metabolit és hematológiai paraméterek meghatározása

A kísérlet során két óránként vért vettünk a különböző szervi érintettség vizsgálatára. Az artériás vér oxigén parciálisnyomásának (Hgmm-ben kifejezve) meghatározásához EPOC analizátort (Siemens Healthineers AG, Erlangen, Németország) használtunk. Ugyanezzel az analizátorral mértük a laktát (mmol/L) és a szérum kreatinin szintet ($\mu\text{mol}/\text{L}$) is. A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arányt a belélegzett oxigén aránya (FiO_2) és a mért oxigén parciális nyomás alapján számítottuk ki.

A kvalitatív és kvantitatív hematológiai változók mérésére Sysmex K-4500 hematológiai automatát (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Kobe, Japán) használtuk. A vizsgálatban a következő paramétereket értékeltük: vörösvérsejtszám (Vvs [T/L]), fehérvérsejtszám (Fvs [G/L]), hemoglobin-koncentráció (Hgb [g/dL]), hematokrit (Hct [%]), átlagos vörösvérsejttérfogat (MCV [fL]), átlagos vörösvérsejt-hemoglobin (MCH [pg]), átlagos vörösvérsejt-hemoglobin-koncentráció (MCHC [g/dL]) és vérlemezkeszám (Thr [G/L]).

3.4. Vörösvérsejt-aggregáció meghatározás

A vörösvérsejt-aggregációs index értékeit Myrenne MA-1 eritrocita-aggregométerrel (Myrenne GmbH, Roetgen, Németország) mértük. Ez a technika fényáteresztő fotometriát alkalmaz, és körülbelül 20 μL teljes vért igényel. A szabályozott nyírórendszerrel (nyírási sebesség: 600 s^{-1}) történő szétválasztás után a fényáteresztést 5 illetve 10 másodpercig mértük statikus körülmények között (M-értékek, nyírási sebesség: 0 s^{-1}) vagy alacsony nyírási sebességgel (M1-értékek, nyírási sebesség: 3 s^{-1}). (96,97) A méréseket szobahőmérsékleten ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) végeztük. A magasabb indexértékek (M 5 s, M1 5 s, M 10 s, M1 10 s) nagyobb mértékű vörösvérsejt-aggregációt jeleznek.

3.5. Teljes vér és plazma viszkozitás meghatározás

A teljes vér viszkozitását (WBV) és a plazma viszkozitását (PV) DVNext kúpos/lemezes reométerrel, CPA-40Z kúpos tengellyel (AMETEK Brookfield, Middleborough, Massachusetts, Egyesült Államok) határoztuk meg $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. Ehhez a technikához 500 μL teljes vér vagy plazma szükséges. A vér viszkozitásának meghatározásakor a 40%-os hematokritra korrigált értékeket Mátrai és munkatársai által ajánlott matematikai képlettel számítottuk ki.

3.6. Mikrokeringési mérések

A mikrocirkuláció nem invazív, közvetlen vizualizációja videomikroszkópiával érhető el. Az ortogonális polarizációs spektrális (OPS) képalkotás polarizált fényt használ, és a mozgó eritrociták által szórt depolarizált fényt érzékeli. Az oldalirányú sötétlátóterű (SDF) képalkotás egy központi mikroszkópot körülvéő LED-gyűrűt használ a felületi visszaverődések minimalizálására és a jelminőség javítására. A beeső sötétlátóterű (IDF) képalkotás, az SDF finomítása, központilag biztosítja a megvilágítást, lehetővé téve a nagyobb felbontást és a kontrasztot.

A mikrocirkuláció videomikroszkópos vizsgálatát két óránként végeztük a kísérleti protokoll szerint. A CytoCam-IDF készülékkel képsorozatokat rögzítettünk a nyak és a fül bőréről, valamint a szublingvális nyálkahártyáról. A mikrovaszkuláris struktúrákat a hemoglobint tartalmazó eritrociták jelenléte alapján vizualizáltuk; következésképpen csak a mozgó vörösvértesteket tartalmazó erek voltak kimutathatók. A készülék 540 nm hullámhosszú zöld fénnel világítja meg a szövetet. A fluoreszcens fényt az eritrociták elnyelik, a környező

szövetek pedig visszaverik, majd a visszavert jelet a CytoCam-IDF 14 megapixeles kamerája rögzíti és digitális képekké alakítja.

A videókat automatizált, validált elemzőszoftverrel (CytoCamTools V3 Bedside Manager, Braedius Medical, Huizen, Hollandia) elemeztük, amely konzisztens mikrovaskuláris paramétereket biztosít, beleértve a perfundált vaszkuláris sűrűséget (PVD) – az érhálózat sűrűségének szorzata a perfundált erek arányával –, valamint a De Backer-pontszámot. Az erekben a véráramlás vizuális jellemzésére az MFI-t, vagyis a mikrovaskuláris áramlási indexet használtuk, amely egy dimenzió nélküli szám.

3.7. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism 9.1.2 verzióval (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) végeztük. Az adatokat átlag $\pm$ szórás (S.D.) formában adtuk meg. Az adateloszlás normális eloszlását Kolmogorov–Smirnov-próbával ellenőriztük, és ennek megfelelően a csoportokon belüli különbségeket ismételt méréses ANOVA-val, majd Dunnett-féle többszörös összehasonlító próbával vagy Friedman-próbával hasonlítottuk össze. A csoportok közötti különbségeket független mintás t-próbával/Mann–Whitney U-próbával vagy egyirányú ANOVA-val, majd Tukey többszörös összehasonlító próbával/Kruskal–Wallis-próbával hasonlítottuk össze. A szignifikanciaszintet $p < 0,05$ -re határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Hemodinamikai paraméterek

A négy kísérleti csoportban mért $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arányt, az artériás középnyomást, a thrombocita számot, a kreatinin és laktát szintet, valamint az óránként mért vizelet mennyiséget az V. táblázat foglalja össze.

A $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ érték a kísérlet során minden kísérleti csoportban csökkenő tendenciát mutatott. A legmarkánsabb csökkenés az *E. coli* késleltetett PG-csoportban volt megfigyelhető. Az artériás középnyomás (MAP) csak az *E. coli* bakteriémia csoportban, valamint az *E. coli* paralel Pentaglobin csoportban csökkent fokozatosan a baktériumszuszpénzió megkezdésétől számított hat órával. A többi csoportban (kontroll és az *E. coli* késleltetett PG csoport) a MAP a kísérlet során viszonylag stabil maradt. Az *E. coli* szuszpenziót kapó összes csoportban enyhe csökkenés volt megfigyelhető a vérlemezkeszámban, a kontroll csoportban azonban nem. A szérumkreatinin-szint fokozatos emelkedése volt észlelhető a vizsgálati csoportokban, a kontroll állatoknál azonban ez nem jelentkezett. A kísérlet során az összes csoportban enyhe emelkedés volt megfigyelhető a szérum-laktát-szintekben.

4.1.1. A modell validálása a kontroll és a kezeltlen *E. coli* bakteriémia csoportban

A kontroll állatoknál stagnáló artériás középnyomás, míg az *E. coli* bakteriémia csoportban csökkenés volt tapasztalható (360 perc: $p=0,0177$ vs. kiindulási érték; $p=0,0153$ vs. kontroll). Mindkét csoportban a pulzusszám fokozatos emelkedése volt megfigyelhető, mely az *E. coli* bakteriémia csoportban markánsabbnak bizonyult. A szívindex a 120. percben bekövetkezett kezdeti csökkenés után enyhén emelkedett, 240 perc után az *E. coli* bakteriémia csoportban szignifikánsnak adódott ($p=0,0286$ vs. kontroll). A szisztémás vaszkuláris rezisztencia a kontroll csoportban átmeneti emelkedés után normalizálódott, az *E. coli* bakteriémia csoportban folyamatos csökkenés volt megfigyelhető (120 perc: $p=0,033$; 240 perc: $p=0,046$; 360 perc: $p=0,006$).

A GEDVI és az ITBVI tekintetében nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget a kontroll és az *E. coli* bakteriémia csoport között. Az EVLWI esetében az *E. coli* bakteriémia csoportban a 240. perctől kezdve magasabb értékeket mértünk, mint a kontroll csoportban. Az SVV és a PPV esetében a kezeltlen bakteriémiában szenvedő állatoknál magasabb értékeket

figyeltünk meg a kontrollhoz képest. Az SVV esetében a 240. percben szignifikánsan magasabb értékeket mértünk a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,024$).

4.1.2. Az *E. coli* bakteriémia csoport és a Pentaglobinnal kezelt állatok hemodinamikai változásainak összehasonlítása

A Pentaglobinnal (PG) kezelt csoportokban következetesen magasabb MAP értékeket kaptunk a kezeletlen *E. coli* bakteriémia csoporthoz képest, ami az *E. coli* késleltetett PG csoportban 360 perc után szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,0058$ a kezeletlen bakteriémia csoporthoz képest). Az *E. coli* paralel PG csoportban 60–180 perc után MAP értékekben plató volt megfigyelhető, amelyet annak csökkenése követett. Hasonlóképpen, az *E. coli* késleltetett PG csoportban 120–240 perc után volt észlelhető MAP értékekben plató. A PG kezelés alatt álló állatoknál szívfrekvencia emelkedés is megfigyelhető volt, de az értékek alacsonyabbak voltak az *E. coli* bakteriémia csoport állataihoz képest. Továbbá alacsonyabb értékeket figyeltünk meg a késleltetett PG kezelési csoportban is a paralel PG csoporthoz képest. A PG-vel kezelt csoportokban magasabb CI értékeket kaptunk az immunglobulin adagolásának megkezdése után, mint az *E. coli* bakteriémia csoportban. A CI növekedés az *E. coli* paralel PG csoportban 60 perc után (az ábrán nem látható), az *E. coli* késleltetett PG csoportban pedig 120 perc után kezdődött. Az *E. coli* paralel PG csoportban 360 perc után szignifikáns különbségeket figyeltünk meg a kezeletlen bakteriémiás állatokhoz képest ($p = 0,0243$). Az SVRI értékeiben kezelt állatoknál átmeneti emelkedést követően csökkenés volt megfigyelhető (*E. coli* paralel PG 60 perc, *E. coli* késleltetett PG 120 perc), de ezek az értékek végig magasabbak voltak, mint a kezeletlen bakteriémiás állatoknál. Az *E. coli* késleltetett PG csoport 360 perc után szignifikánsan magasabb értékeket mutatott ($p = 0,0483$) a kezeletlen bakteriémiás állatokhoz képest.

A GEDVI és az ITBVI értékei mindkét kezelt csoportban magasabbak voltak, mint a bakteriémia csoportban. Az EVLWI értéke mind a PG-vel kezelt, mind a kezeletlen bakteriémiás csoportban emelkedést mutatott, de a magasabb értékeket a kezeletlen bakteriémiás csoportban mértük. A kezelt állatoknál (*E. coli* paralel PG és *E. coli* késleltetett PG) az SVV és a PPV értékei végig alacsonyabbak voltak a kezeletlen bakteriémiás állatokénál. Az *E. coli* paralel PG csoportban az SVV értéke mind 120 ($p = 0,0071$), mind 240 percnél ($p = 0,0061$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az *E. coli* bakteriémia csoportban. Az *E. coli* késleltetett PG csoportban csak 240 perc után figyeltünk meg szignifikáns különbséget az SVV-ben ($p = 0,025$) az *E. coli* bakteriémia csoporthoz képest. A PPV szignifikánsan magasabb volt a kezeletlen bakteriémiás csoportban, mint mindkét PG-vel kezelt csoportban a 120. perctől

a vizsgálat végéig (*E. coli* paralel PG 120 percnél: $p = 0,009$; 240 perc: $p = 0,02$; 360 perc: $p = 0,02$; *E. coli* késleltetett PG 120 percnél: $p = 0,006$; 240 perc: $p = 0,03$; 360 perc: $p = 0,019$).

4.2.Hematológiai paraméterek

A kontroll csoportban nem figyeltünk meg szignifikáns változást a hematológiai paraméterekben a vizsgálat során. Mind az *E. coli* bakteriémia, mind a kezelt csoportokban a fehérvérsejtszám kezdetben csökkent, majd emelkedni kezdett. A kezelt csoportokban 360 perc elteltével kifejezettebb emelkedés következett be (*E. coli* paralel PG 360 perc: $p=0,0014$ vs. alap; *E. coli* késleltetett PG 240 perc: $p=0,0016$ vs. kontroll, $p=0,0076$ vs. alap). A vörösvérsejtszám, a hemoglobin és a hematokrit hasonló tendenciát mutatott. Az *E. coli* bakteriémiás csoportban enyhe növekedést, míg az *E. coli* paralel PG és az *E. coli* késleltetett PG csoportokban csökkenő dinamikát láttunk. A vérlemezkeszám minden csoportban csökkent, azonban az *E. coli* késleltetett PG csoportban ez a csökkenés szignifikáns volt az alapértékhez képest ($p=0,0443$ vs. 120 perc, $p=0,0026$ vs. 240 perc, $p=0,0051$ vs. 360 perc).

4.3.Vörösvérsejt aggregáció

A vörösvérsejt aggregáció jelentős különbségeket mutatott a csoportok között. Az aggregáció – amelyet alacsony nyírási sebesség vagy sztázis mellett a sejtek reverzibilis összekapcsolódásaként definiálnak – minden csoportban fokozódott, de a kezelt csoportokban (*E. coli* paralel PG, *E. coli* késleltetett PG) kisebb mértékben. Az *E. coli* bakteriémiás csoportban nagyobb aggregátumokra és nagyobb nyíróerőkre volt szükség a disz-aggregációhoz, míg a kezelt csoportokban ilyen változások nem voltak jelen. Az *E. coli* bakteriémiás csoportban számos mért paraméterben szignifikáns különbségeket figyeltünk meg az alapértékekhez, valamint a kontroll és a kezelt csoportok értékeihez képest. Sztázisban a legjelentősebb különbséget az aggregáció 10. másodpercében figyeltünk meg. Az *E. coli* bakteriémiás csoportban a 240 és 360 percben mért aggregációs index értékek szignifikánsan magasabbak voltak, mint a kontroll, az *E. coli* paralel PG és az *E. coli* késleltetett PG csoportok értékei ($p<0,0001$). A szepszis indukcióját követő 120. perctől kezdve ezek az értékek szignifikánsan változtak az alapértékhez képest is ($p=0,0191$ vs. 120 perc; $p=0,0003$ vs. 240 perc; $p=0,0015$ vs. 360 perc).

4.4.Teljes vér és plazma viszkozitás

A teljes vér viszkozitását különböző nyírási sebességek mellett mértük.

Alacsony nyírási sebességeknél mind az *E. coli* bakteriémiás, mind a kezelt csoportok (*E. coli* paralel PG és *E. coli* késleltetett PG) alacsonyabb viszkozitást mutattak, mint a kontroll állatok 6 óra elteltével. Magasabb nyírási sebességeknél a kontroll és az *E. coli* késleltetett PG csoportok hasonló értékeket mutattak, míg a másik két csoport magasabbakat. A 200 s^{-1} sebesség gradiens mellett mért viszkozitási értékek minden időpontban közel azonosak voltak.

A plazma viszkozitása alacsonyabb volt az *E. coli* bakteriémia és az *E. coli* paralel PG csoportokban, mint a többi csoportban 6 óra elteltével. A hematokrit és a teljes vér viszkozitás aránya fokozatosan nőtt az *E. coli* bakteriémiás csoportban, míg a kezelt csoportokban (*E. coli* paralel PG és *E. coli* késleltetett PG) 6 óra elteltével normalizálódott. A Mátrai-képlet alkalmazásával (a viszkozitás 40%-os hematokritra korrigálva) enyhe növekedést figyeltünk meg a kezelt csoportokban - kifejezettebbet az *E. coli* paralel PG csoportban - mégis 6 óra elteltével mindkét kezelési csoport eredményei korreláltak a kontroll csoport értékeivel (IX. táblázat).

4.5. Mikrokeringési paraméterek

A mikrokeringési felvételek elemzése során jelentős romlást figyeltünk meg az *E. coli* bakteriémiás csoportban. Az erekben a véráramlás jelentősen lelassult, számos kapillárisban pangás alakult ki, és ödémás területeket is megfigyeltünk. Sok esetben a véráramlás teljesen megszűnt, nagy vörösvérsejt aggregátumok képződtek a kapillárisokban. Az áramlási minta heterogén volt, egyes kapillárisokban hiperdinamikus áramlással, másokban teljes elzáródással, ami a szepszis által kiváltott mikrokeringési diszfunkció klasszikus jellegét tükrözi.

Ezzel szemben a Pentaglobinnal kezelt csoportok (*E. coli* paralel PG és *E. coli* késleltetett PG) javulást mutattak. Mindkét kezelési forma homogén keringést eredményezett, hasonlóan a kontroll képeken látható áramlási mintázathoz, jelentősen csökkentve a pangást és az aggregátumok számát.

A kutatás során készített videómikroszkópos felvételek offline elemzését követően kapott numerikus adatok is ezt tükrözik. A nyak bőrének mikrokeringési vizsgálata során jelentősen lelassult áramlást és gyakori kapilláris pangást tapasztaltunk a bakteriémia csoportban. Az MFI-érték (mikrovaszkuláris áramlási index) 120 perc elteltével szignifikánsan csökkent, mielőtt visszatértek volna az alapértékhez. A De Backer pontszámok és a kapilláris sűrűség csökkent az *E. coli* bakteriémiás és az *E. coli* paralel PG csoportokban, míg az *E. coli* késleltetett PG értékek hasonlóak maradtak a kontroll csoportéhoz.

A fül bőrében az áramlás gyakran hiányzott, kifejezett pangással, aggregátumokkal és heterogén perfúzióval. Az MFI a bakteriémia csoportban csökkent a 120. és 240. percben. A

De Backer pontszámok és a kapilláris sűrűség lényegesen magasabb volt a Pentaglobinnal kezelt állatokban, mint az *E. coli* bakteriémiás csoportban.

A sublinguális felvételek hasonló zavarokat mutattak, lelassult kapilláris áramlással és aggregátumokkal. Az MFI a kontroll csoporthoz képest változott az *E. coli* bakteriémiás és az *E. coli* paralel PG csoportokban. A De Backer pontszámok és a kapilláris sűrűség csökkent a csoportokban, de a Pentaglobin mérsékelte ezt a csökkenést.

5. MEGBESZÉLÉS

A szepszis kialakulását a SOFA pontszámban (Sequential Organ Failure Assessment) szereplő főbb paraméterek alapján követtük nyomon, amelyet a szepszis súlyosságának leírására ajánlanak. Mivel jelen értekezés alapjául szolgáló kutatások során egyes paraméterek (például a GCS) nem voltak értékelhetők, a kísérlet során a következő paraméterek monitorozása mellett döntöttünk: a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány a légzési változások leírásához, az artériás középnyomás (MAP értékek), a vérlemezkeszám, a szérumkreatinin és a szérumlaktát. Ezen paraméterek változásai a kísérletek során alátámasztották a kialakuló szepszis diagnózisát. Az *E. coli* szuszpenziót kapó állatoknál a kontroll sertésekhez képest szignifikáns csökkenést figyeltünk meg az artériás középnyomásban és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciában, valamint megnövekedett stroke volumen variabilitást észleltünk. Ezek a megfigyelések összhangban voltak korábbi hasonló közlésekkel. Megállapítottuk, hogy az IgM-mel dúsított immunglobulin kezelés ebben a kísérleti környezetben hozzájárult a magasabb artériás középnyomáshoz és a magasabb szívindex értékekhez a kezeletlen állatokhoz képest.

Ennek következtében a Pentaglobin csoportokban (akár a szepszis kiváltásával párhuzamosan, akár azt követően adtuk be) a szisztémás vaszkuláris rezisztencia index emelkedésének tendenciáját is megfigyeltük. Meg kell azonban jegyezni, hogy statisztikailag szignifikáns különbséget csak a kezeletlen szepszisben szenvedő állatok és a szepszis kiváltását követően késleltetve adott Pentaglobinnal kezelt csoport között figyeltük meg a 360 perces időpontban. A pulzusnyomás variabilitás (PPV) és a stroke volumen variabilitás (SVV) paraméterei egyaránt szignifikánsan alacsonyabbak voltak a Pentaglobinnal kezelt állatoknál. Korábbi megfigyelésekből ismert, hogy a PPV csökkenése a folyadékállapot optimalizálódásának mutatója lehet. Mivel minden kísérleti csoport azonos mennyiségű infúziót kapott, feltételezzük, hogy az IgM-mel dúsított immunglobulin csökkentette a folyadék áteresztést az intersticiális térbe, és/vagy növelte a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, és ezáltal a keringő vérmennyiséget.

Széles körben elfogadott tény, hogy az endoteliális károsodás döntő szerepet játszik a szepszis kialakulásában. Bizonyított, hogy a TNF-alfa és az IL-béta típusú citokinek szisztémás felszabadulása az endotél felszíni antigének expressziójának fokozódását idézi elő, ami leukocita adhéziót és mikrocirkulációs zavarokat eredményez. Korábbi kísérleti tanulmányok már bizonyították az IgM mikrovaszkuláris perfúziós elégtelenségre gyakorolt mérséklő hatását.

Az IgM-mel dúsított polivalens immunglobulin jótékony hatásának patofiziológiája még nem teljesen ismert. Kimutatták, hogy az immunglobulinok nagy affinitású, IL-1, IL-6 és TNF-alfa-hoz kötődő neutralizáló antitesteket tartalmaznak, és ezek szabályozzák a citokinek szintézisét, ami az endotél junkcionális kapcsolatok stabilizálódásához vezet. Ezen felül felvetették, hogy az immunglobulinok neutralizáló hatást gyakorolnak a mikrobiális toxinokra és a proinflammatorikus citokinekre, gyulladáscsökkentő hatást fejtenek ki, gátolják a komplement aktiválódását, és csökkentik a szepszisben fellépő mikrocirkulációs diszfunkciót. Kísérleti megfigyelések alapján az intravénás immunglobulinok jelentősen csökkentik a leukocita adhéziót és normalizálják a kapilláris diffúziót.

Az *E. coli* szuszpenzió és a Pentaglobin párhuzamos adagolásának vizsgálati célja a Pentaglobin korai gyulladáscsökkentő hatásainak (az endotoxinok eltávolításának fokozása, valamint a baktériumok adherenciájának, inváziójának és migrációjának csökkentése) értékelése volt. Ennek kórélettani indoklását Barrett-Due és munkatársainak korábbi eredményei támasztották alá. Hasonló kísérleti modell alkalmazásával beszámoltak a polivalens immunglobulinok lipopoliszacharidhoz való kötődéséről a bakteriális szepszis korai szakaszában.

Meg kell jegyezni, hogy egy korábbi, kísérleti szepszis sertésmodellben az immunmoduláló hatás mellett az IgM-mel dúsított immunglobulin késleltetett hemodinamikai hatását is megfigyelték a kezelt állatoknál a kezeletlen szeptikus állatokhoz képest. Megfigyeléseinkhez hasonlóan ők is dokumentálták az artériás középnyomás jelentős csökkenését, a pulzusszám emelkedését és a szisztémás vaszkuláris rezisztencia csökkenését. Bár ebből a tanulmányból más részletes hemodinamikai paraméterek nem állnak rendelkezésre, a plazmavolumen százalékos változása a kísérletek végéig (240 perc) következetesen magasabb volt a Pentaglobin-csoportban, ami megfelel a jelen tanulmányban megfigyelt pulzusnyomás-változás csökkenésének, és javuló mikrocirkulációra utalhat.

A Pentaglobin kezelés jelentősen csökkentette a kísérleti bakteriémia által okozott teljes vérviszkozitás és vörösvérsejt aggregáció növekedést, amely változások a modellre jellemző mikrokeringési zavarok hátterében állnak. A késleltetett Pentaglobin kezelés hatása pozitívabbnak mutatkozott, mind a viszkozitási, mind az aggregációs paraméterekre. Ez feltehetően a kezelés jobb farmakokinetikai profiljának és a szepszis korai fázisában kifejtett immunmoduláló hatásának köszönhető. A szepszis indukcióval paralel adott Pentaglobin kezelés is pozitív hatást mutatott, de ez kisebb mértékű volt.

A szepszis következtében a mikrokeringés károsodását figyeltük meg mind a bőr, mind a nyálkahártya kapilláris hálózatában. Ezen változások közé tartozott a csökkent kapilláris

perfúzió, a heterogén áramlási minták és a funkcionális kapilláris sűrűség csökkenése. A gyulladásos mediátorok felszabadulása, az endotél károsodása, a megnövekedett kapilláris permeabilitás és a mikrotrombusképződés együttes hatásaként romlik a szöveti oxigenizáció.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a Pentaglobin mérsékli a szepszissel összefüggő károsodások többségét. Mindkét adagolási mód esetében a kezelés a mikrokeringési paraméterek javulásával és a szöveti perfúzió részleges megőrzésével járt együtt. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a Pentaglobin védő hatást gyakorol a mikrokeringésre, olyan immunmoduláló hatások révén, amelyek csökkentik az endoteliális aktivációt és korlátozzák a további mikrovaszkuláris károsodást.

A szepszis során kialakuló akut fázis reakció fokozza a fibrinogén termelését, mely fehérje fontos szerepet játszik a vörösvérsejt rouleaux szerkezet és a fokozott vörösvérsejt aggregáció kialakulásában. Ezenkívül a szepszis rontja a vörösvérsejtek alakváltoztatási képességét és fokozza a lipidperoxidációt, ezzel tovább rontva a vörösvérsejtek aggregációját. A vörösvérsejtek deformabilitásának csökkenése és az oxidatív károsodás a plazma hatásától függetlenül növelheti az aggregációt. Fulmináns szepszis esetén a fokozott aggregáció, illetve a vérlemezkék és neutrofilek közötti kölcsönhatások a mikrovaszkuláris áramlás akadályozásával ronthatják a szöveti perfúziót. A reológiai változások jelentős része a szepszis korai szakaszában következik be, és potenciális diagnosztikai markerként szolgálhat. A látszólag megfelelő keringés ellenére gátolt az oxigénellátás, elősegítve a szervi diszfunkció kialakulását.

A vörösvérsejtek csökkent deformabilitása akadályozza a szűk kapillárisokon való áthaladást, ami hozzájárul a kapillárisok elzáródáshoz. Ezen felül a rigidebb vörösvérsejtek növelik a vér viszkozitását és az ellenállást, ami szintén gátolja a kisebb kapillárisokon való átjutást. A vér viszkozitásának növekedése és a megnövekedett érrendszeri ellenállás csökkenti a perfúziót és heterogén hematokrit eloszlást okozhat. A rigidebb vörösvérsejtek meghosszabbítják a kapillárisokon való áthaladáshoz szükséges időt, csökkentik a funkcionális kapilláris sűrűséget és elősegíthetik a kapilláris elzáródást. Ezek a változások rontják az oxigénellátást, ezáltal súlyosbítva a szöveti hipoxiát, és szervelégtelenséget okozhatnak.

A Pentaglobin mérsékli az akut fázis reakciót az endotoxinok és a citokinek neutralizálásával, ezzel fékezve a fibrinogén szintjének emelkedését. A gyulladásos mediátorok csökkentésével közvetetten javíthatja a vörösvérsejtek membrántulajdonságait, így csökkentve az oxidatív károsodást és a rigiditást és aggregációt.

Egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos II. fázisú szepszis vizsgálatban az IgM-mel dúsított immunglobin (Pentaglobin) 5 ml/kg/nap dózisban, 3 napon át alkalmazva növelte

a sublingualis régió mikrovaszkuláris perfúzióját. A Pentaglobin 72 órás infúziója növelte a perfundált kapilláris sűrűséget és a mikrovaszkuláris áramlási indexet, míg ezek a paraméterek a placebo-csoportban romlottak. A megfigyelt javulás azonban az artériás középnyomás jelentős változása nélkül következett be, és nem találtak összefüggést a mikrovaszkuláris perfúzió változásai és a makrohemodinamikai paraméterek között. A tanulmány megerősítette az IL-6 és IL-10 szintek csökkenését a kezelt csoportban, ami arra utal, hogy a Pentaglobin enyhítheti a szepszis által kiváltott endoteliális diszfunkciót és a glikokalix lebomlását. A változások hátterében álló mechanizmusok még nem teljesen ismertek, és további kutatásokra van szükség azok tisztázásához.

A klinikai vizsgálatok az infekció súlyosságának és a szervdiszfunkció markereinek csökkenését mutatták, alátámasztva ezzel a reológiai javulást. Ezek a hatások már a szokásos adagolás mellett korán jelentkeztek, elősegítve a szövetek oxigénellátását. A vörösvérsejtek aggregációjának csökkenése, valamint az aggregátumok számának és méretének csökkenése alacsony nyírósebesség mellett csökkentheti a vér viszkozitását és javíthatja a homogén mintázatú kapilláris perfúziót.

Egy milliliter Pentaglobin oldat 50 mg plazmafehérjét tartalmaz, amelynek legalább 95%-a immunglobulin: IgM (6 mg/ml), IgA (6 mg/ml) és IgG (38 mg/ml). A 1 mg/ml koncentrációjú Pentaglobin in vitro és patkány in vivo gátolja a limfociták proliferációját és a citokinek felszabadulását, ami közvetetten csökkenti a fibrinogén által közvetített vörösvérsejt aggregációt.

Kutatások szerint standard hígítások alkalmazása esetén opsonizáló aktivitás és csökkent vérlemezke aggregáció figyelhető meg. Magasabb dózisban az IgG domináns IVIG analógok gyengébb gyulladáscsökkentő hatást mutatnak az IgM-mel dúsított frakciókhoz képest. Magasabb koncentrációban, például a 10-szer több IgG-t tartalmazó IVIG, gyengébb hatását mutatták, ami közvetetten bizonyíthatja az IgM hatékonyságát. Ugyanakkor további célzott vizsgálatokra van szükség a pontos folyamat és a vörösvérsejt aggregáció és az adagolás közötti kapcsolat tisztázásához.

Az IgM pentamer szerkezetű molekula, ami nagy affinitással kötődik a bakteriális endotoxinokhoz (lipopoliszacharidokhoz), ezáltal elősegítve a fagocitózist és a clearance-t. Így ez szisztémásan csökkenti a gyulladás mértékét és a fibrinogénszintet emelő akut fázis választ, ezáltal mérsékelve a vörösvérsejt rouleaux kialakulásának mértékét.

A tanulmányok a Pentaglobin beadása után alacsonyabb fibrinogén koncentrációt igazoltak. Ez a vérlemezkek mérsékelt aktivációjának és a mérsékelt koaguláció okozta fogyásának köszönhető. Jelenleg nincsenek olyan szerkezeti vagy affinitási vizsgálatok,

amelyek megerősítenék az IgM és a fibrinogén D-doménjei vagy más, a rouleaux-képződést elősegítő helyek közötti kölcsönhatásokat.

Meg kell említeni a tanulmány néhány korlátját. A jelen tanulmány legfontosabb korlátja annak transzlációs jellege; az állatkísérletek eredményei nem alkalmazhatók közvetlenül a klinikai gyakorlatban. A szepszist intravénás *E. coli* beadásával idéztük elő, ami ugyan a fulmináns szepszis egy bizonyos Gram-negatív formáját jelentheti, de nem feltétlenül jellemző a súlyos szepszis egyéb Gram-negatív vagy Gram-pozitív formáira. Az immunglobulinokkal történő előkezelés a klinikai gyakorlatban nem reális; ezt „bench-to bedside” korlátozásnak kell tekinteni. A késleltetett Pentaglobin-kezelést a kísérletek egy bizonyos időpontjában kezdtük meg, ami a klinikai gyakorlatban szintén nem így történik. Mivel azonban kísérleteinket standardizálni akartuk, végül úgy döntöttünk, hogy az immunglobulint olyan időpontokban adjuk be, amelyek nem a klinikai tüneteken alapulnak. Ismert, hogy az intravénás *E. coli* szepszis modellben a klinikai lefolyás gyors; a véráramba juttatott kórokozók a legjelentősebb hatást az endotheliumra, így az érrendszerre gyakorolják. A kialakuló hipodinám keringést a citokinszint emelkedése kíséri, és terápiás beavatkozás nélkül a kimenetele halálos. Vizsgálatunkban nem mértük a citokinszinteket, és nem vizsgáltuk az intravénásan beadott IgM-mel dúsított immunglobulinok pontos mechanizmusát; ezeket a jövőben kell vizsgálnunk. Úgy véljük, hogy ezen limitációk ellenére jelen értekezés új információkkal járult hozzá az *E. coli* által kiváltott szepszis során bekövetkező patofiziológiai folyamatok, valamint a hemodinamikai, hemoreológiai és mikrokeringési változások jobb megértéséhez.

6. FONTOSABB EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. A munkacsoport által korábban kialakított *E. coli* indukált sertés szepszis modellben leírtuk a szepszis során kialakuló hemodinamikai, hemoreológiai és mikrokeringési változásokat. Megállapítottuk, hogy a kontroll és a kiindulási értékekhez képest progresszíven csökken az artériás középnyomás, csökken a szisztémás vaszkuláris rezisztencia, emelkedik stroke volumen variabilitás, és növekszik a teljes vér viszkozitás, valamint fokozódik a vörösvérsejt aggregáció.
2. Kidolgozott protokollunk módszertanilag alkalmasnak bizonyult a Pentaglobin különböző alkalmazási módjának hemodinamikai, hemoreológiai és mikrokeringési vizsgálatára.
3. A Pentaglobin paralel adása során a szívindex és a globális végdiasztolés volumen index magasabb volt, míg a stroke volumen-variabilitás és vörösvérsejt aggregáció alacsonyabb értékeket mutatott. A Pentaglobin kezelés homogénebb mikrovaszkuláris keringést eredményezett, csökkentve a pangást és az aggregátumok számát.
4. A terápiásan adott, késleltetett Pentaglobin kezelés esetén, szemben a paralel adott immunglobulin kezeléssel, magasabb szisztémás vaszkuláris rezisztencia és artériás középnyomás értékeket, alacsonyabb tüdővíz indexet és további stroke volumen variabilitás csökkenést, valamint alacsonyabb vörösvérsejt aggregáció értékeket tapasztaltunk. A paralel kezeléshez hasonlóan kedvező mikrovaszkuláris keringési mintázat volt látható.

7. Hitelesített publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/233/2026.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Ujhelyi Balázs

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Ujhelyi, B.**, Mátrai, Á. A., Berhész, M., Molnár, L. P., Deák, Á., Tóth, Z., László, I., Németh, N., Fülesdi, B.: Hemodynamic Effect of IgM-Enriched Immunoglobulin in the Early Stage of E. coli-Induced Experimental Sepsis.
J Clin Med. 15 (4), 1-13, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm15041522>
IF: 2.9 (2024)
2. Mátrai, Á. A.*, **Ujhelyi, B.***, Varga, Á., Záhorszki, S., Adorján, D. M., Tóth, Z., Németh, N., Fülesdi, B., Deák, Á.: Hemorheological and microcirculatory effects of Pentaglobin therapy in an experimental model of fulminant sepsis.
Front. Physiol. 17, 1-12, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2026.1816549>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 3.4 (2024)





További közlemények

3. Bekéné Debreceni, I., Krajcsir, B., Mátrai, Á. A., **Ujhelyi, B.**, Pócsi, M., Balla, G. J., Nagy, B. J., Deák, Á., Németh, N., Fülesdi, B., Kappelmayer, J.: IgM-enriched immunoglobulin treatment significantly improves coagulation dysbalance in an experimental animal model of fulminant sepsis.
Thromb. Res. 259, 1-8, 2026.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2026.109607>
IF: 3.4 (2024)

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 9,7

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,3**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2026.04.27.



8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek, Prof. Dr. Fülesdi Béla tanszékvezető Úrnak a PhD tanulmányaim és munkám során nyújtott támogatását és segítségét. Tapasztalata, ötletei és tudományos munkája hozzájárult a közlemények megszületéséhez.

Hálás köszönettel tartozom a Sebészeti Műtéttani Tanszék vezetőjének, Prof. Dr. Németh Norbert tanszékvezető Úrnak, valamint a Tanszék valamennyi dolgozójának, hogy lehetővé tették és segítették a tanulmányokhoz szükséges vizsgálatok végrehajtását.

Külön köszönettel tartozom Dr. Mátrai Ádám Attila tanársegéd Úrnak, aki végig segítette és támogatta munkámat.

Köszönetemet szeretném kifejezni az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, valamint az Orvosi Mikrobiológiai Intézet valamennyi munkatársának.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni Feleségemnek, Családomnak, Barátaimnak és Kollégáimnak a türelmüket, a támogatásukat, és a sok biztatást, amit kaptam tőlük.