

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

Dr. Bágyi Kinga Ágnes

A patogén orális flóra szerepe a posztoperatív pneumónia kialakulásában idegsebészeti betegekben

Témavezető:

Dr. Szabó Judit egyetemi docens



DEBRECENI EGYETEM
GYÓGYSZERTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen
2009

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	3
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
2.1. A nozokomiális pneumónia jelentősége	5
2.1.1. Kórokozók	6
2.1.2. Patomechanizmus	7
2.2. A szájüreg, mint bakteriális rezervoár	8
2.2.1. A szájüreg mikroflórája	8
2.2.2. A fogágybetegség	9
2.2.3. Az aspirációs pneumónia kialakulásának lehetséges útvonalai	10
2.2.4. Kockázati tényezők	13
2.3. A cefalosporinok	15
2.3.1. A cefalosporin antibiotikumok	15
2.3.2. A cefalosporinok alkalmazása a bronchopneumónia kezelésében	18
2.3.3. A cefalosporinok kimutatása (kapilláris elektroforézis alkalmazása)	20
2.4. A fogászati prevenció jelentősége	22
2.4.1. Jó szájhigiénia kialakítása	22
2.4.2. Antiszeptikumok használata	23
3. CÉLKITŰZÉSEK	25
4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	27
4.1. A betegek kiválasztása és a tervezett vizsgálatok	27
4.1.1. A preoperatív profilaktikus cefalosporinok patogén szájüregi baktériumokkal szembeni hatékonyságának vizsgálata komatózus betegekben	27
4.1.2. A cefalosporinok purulens bronchopneumónia kezelésében megvalósuló hatékonyságának vizsgálata	28
4.1.3. A patogén orális flóra szerepe a posztoperatív pneumónia kialakulásában idegsebészeti műtétet követően	29

4.2. Az alkalmazott vizsgálatok és módszerek	31
4.2.1. Mintagyűjtés (nyál, vér, bronchus-váladék)	31
4.2.2. Fogászati vizsgálat	32
4.2.3. Pneumónia diagnózisának felállítása és terápiája	33
4.2.4. Mikrobiológiai vizsgálat	33
3.2.4.1. Tenyésztés	33
3.2.4.2. A cefalosporinok MIC meghatározása	33
4.2.5. Kapilláris elektroforézis: a nyál, szérum és bronchusváladék antibiotikum koncentrációjának meghatározása	34
5. EREDMÉNYEK	35
5.1. A preoperatív profilaktikus cefalosporinok patogén szájüregi baktériumokkal szembeni hatékonyságának vizsgálata komatózus betegekben	35
5.2. A cefalosporinok purulens bronchopneumónia kezelésében megvalósuló hatékonyságának vizsgálata	37
5.3. A patogén orális flóra szerepe a posztoperatív pneumónia kialakulásában idegsebészeti műtétet követően	39
6. MEGBESZÉLÉS	43
7. ÖSSZEFOGLALÁS	50
8. IRODALOMJEGYZÉK	53
8.1. Az értekezésben szereplő hivatkozások	53
8.2. Tudományos közlemények listája	63
9. TÁRGYSZAVAK	66
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	67
11. FÜGGELÉK	68

1. BEVEZETÉS

A bakteriális pneumónia az egyik leggyakoribb fertőző betegség, a morbiditás és a mortalitás tekintetében is előkelő helyen áll (92). Incidenciája az idősebb, öregotthonokban élő, ápolási intézetekben fekvő és hospitalizált betegekben a legnagyobb (58,91).

A szájüreg gazdag baktériumflórája potenciális rezervoárt biztosít a légzőszervi patogének számára, melyek a tüdő és a szájüreg szoros anatómiai kapcsolata révén könnyen és folyamatosan a légutakba kerülhetnek. Egészséges egyéneknél a disztális légutak és a tüdőparenchima sterilek, míg a felső légutak váladéka erősen kontaminált a szájüregből és a garatból származó baktériumokkal, melyekkel szemben a szervezet különböző védelmi mechanizmusokkal igyekszik fenntartani az alsó légutak sterilitását (87).

A rossz szájhygiéna és az ehhez társuló fogágybetegség a légúti patogének oropharyngeális kolonizációja mellett elősegítik a szájüregi baktériumok szaporodását, melyek közül sok aspirációs pneumóniát okozhat. Inglis és munkatársai a tüdőgyulladás kialakulásában nem annyira a baktériumtörzsek típusának, hanem az aspirált baktériumok mennyiségének a szerepét találták mérvadónak (70,71). Több tanulmány is bizonyította, hogy a dentális plakk légúti megbetegedéseket okozó patogén baktériumok (pl. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, stb.) forrása lehet (47,85,121,125). A patogén szájüregi baktériumok számának növekedése a korrallal összefügg, hiszen idősebb korban gyakoribb a fogágybetegségek előfordulása és előrehaladottabb a súlyossági foka (96,104). Mivel az idős, kórházban vagy öregotthonban ápolott betegek általában kevesebb figyelmet fordítanak a szájhygiéniájukra, gyakran egy vagy több háttérbetegségben is szenvednek, ezért a posztoperatív pneumónia szempontjából kiemelt rizikócsoporthoz tartoznak (120). Nem véletlen tehát, hogy időskorban a gondos szájápolás csökkenti a pneumónia gyakoriságát (2,99,141).

A posztoperatív pneumónia patogenezisének és rizikófaktorainak pontos ismerete elengedhetetlen a prevenció és kezelési stratégia kialakításában. A megelőzési lehetőségek egyre nagyobb hangsúlyt kapnak, melyektől a kezelésre szoruló páciensek számának csökkenése, a kórházban eltöltött időszak megrövidülése és a bentfekvéses kezelési költségek mérséklődése várható. Különösen igaz ez az általános anesztéziában végzett műtéti beavatkozásokra, ahol a szájlóra aspirációja posztoperatív pneumónia kialakulásához vezet. Mindez a veszély még fokozódik a rossz tudatállapotú, intenzív terápiás osztályokon fekvő betegek esetében, ahol a tartós intubáció, az esetleges gépi lélegeztetés jelentősen megnöveli a posztoperatív pneumónia kialakulásának lehetőségét (24), melynek megfelelő kezelése jelentős szakmai és gazdasági problémát hordoz magában.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2. 1. A nozokomiális pneumónia jelentősége

A bakteriális pneumónia az egyik leggyakoribb felnőttkori fertőző megbetegedés, mely statisztikai adatok alapján a morbiditás és a mortalitás tekintetében is élen jár (58). A nozokomiális pneumónia az urogenitális traktus fertőzései után a leggyakoribb kórházi infekció, az összes kórházban szerzett fertőzések 15%-át teszi ki (9). A bakteriális pneumónia keletkezhet *de novo*, vagy egy, már meglévő virális pneumónia felül-fertőződésékként (120). A betegség jelentőségét az is mutatja, hogy a kórházba egyéb okból bekerült páciensek több, mint 5%-a szenved valamilyen fertőzésben, melyből 10-20% pneumóniának bizonyul (11,119). Ez átlagban 7-9 nappal hosszabbítja meg a beteg kórházban eltöltött idejét és a kezelési költségeket is jelentősen megnöveli (120).

Az 1970-es években a nozokomiális pneumónia elsősorban posztoperatív fertőzésnek minősült a CDC-NNIS (Centers for Disease Control and Prevention – National Nosocomial Surveillance System [Nemzeti Nosocomialis Surveillance Rendszer]) adatai szerint, mivel az esetek 75%-át műtéti beavatkozást követően diagnosztizálták (17,18,19). A gépi lélegeztetés technikájának fejlődésével, alkalmazásának kiszélesedésével egyértelművé vált, hogy a nozokomiális pneumónia kialakulásában további fontos rizikótényezőként szerepel az intubálás és/vagy gépi lélegeztetés (66). A lélegeztetéssel összefüggő pneumónia előfordulási aránya az intenzív osztályok profilja szerint változik, a CDC szerint legalacsonyabb a perinatális intenzív centrumokban: 4.3 eset/1000 lélegeztetési nap (1000 gr alatt) és legmagasabb az égési sérülteket ellátó intenzív terápiás osztályon (ITO): 34,4/1000 lélegeztetési nap (73). A lélegeztetéssel nem összefüggő pneumónia statisztikai átlaga szintén az égett betegeket ellátó ITO-n a legmagasabb: 3.2/1000 ápolási nap (66). A betegek nemét tekintve, gyakoribb a férfiakban, mint nőkben, életkor szerint pedig a nagyon fiatal és idős populációt érinti a

leggyakrabban (66). Ezek alapján nem vitatható, hogy gyakorisága és magas letalitása miatt a nozokomiális pneumónia jelentős infekciókontroll problémát jelent.

2.1.1. Kórokozók

A nozokomiális pneumóniák a kórokozók tekintetében bakteriális, virális és gomba okozta pneumóniákra oszthatók fel (123). A pneumóniák leggyakoribb kórokozói a baktériumok (73%) (66). A bakteriális kórokozók vonatkozásában egyes kórházak és kórházi osztályok között jelentős különbségek mutatkoznak, melyek a kezelt betegek eltérő belső rizikótényezőire és a diagnosztikai módszerek közötti eltérésre vezethetők vissza (17,66,115)

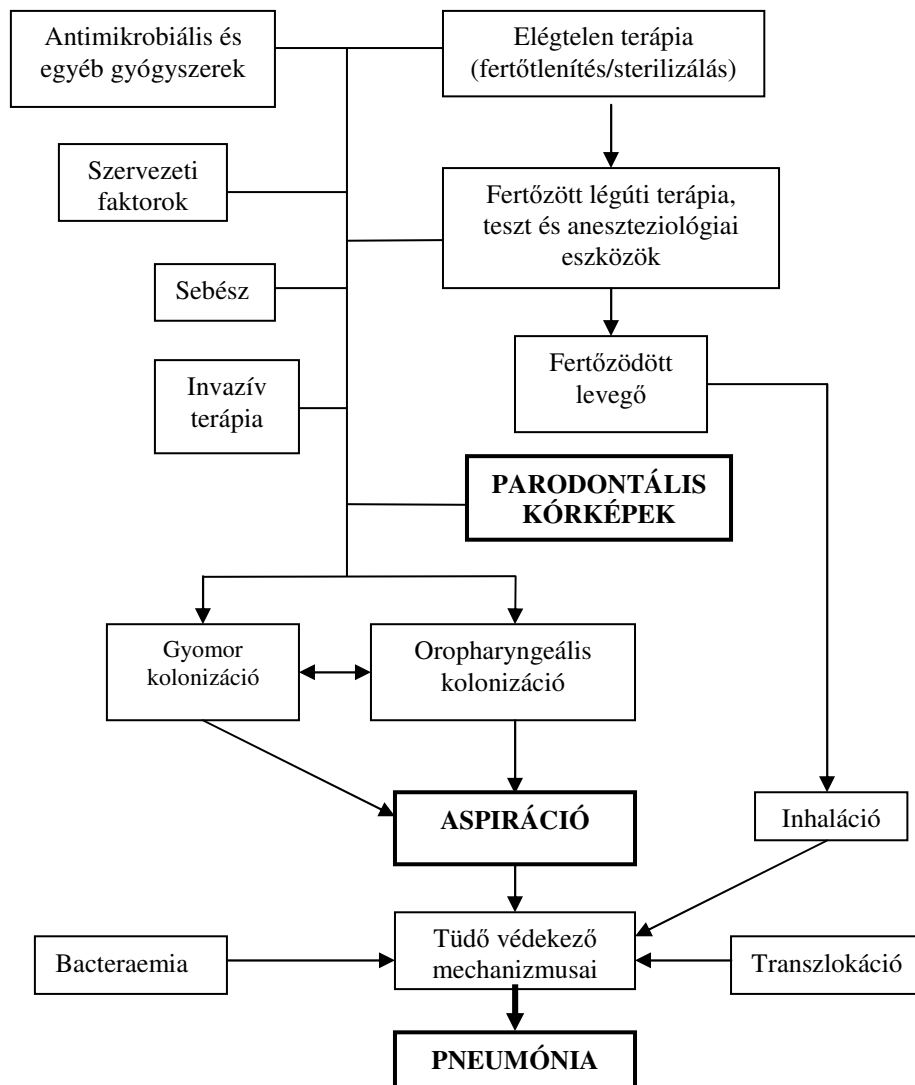
A nozokomiális pneumóniák gyakran polimikróbás (13-54%) eredetűek, a bakteriális kórokozói között a Gram-negatív kórokozók dominálnak (16-75%): *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter species*, *Citrobacter species*, *Proteus species*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella species*. (12,16,22,44,62,74,110), de egyre gyakrabban fordulnak elő Gram-pozitív kórokozók is, pl. *Staphylococcus aureus* (beleértve a *methicillin rezisztens Staphylococcus aureus*-t, MRSA), *Streptococcus pneumoniae*. A kórokozók között szereplő leggyakoribb gombák az *Aspergillus* és *Candida species* (17,25,74,130,131).

A nozokomiális pneumónia megjelenésének függvényében korai és késői pneumóniaként jellemezhető. A korai pneumónia a kórházi tartózkodás első négy napjában jelentkezik és gyakori kórokozói általában a *Moraxella catarrhalis*, a *Haemophilus influenzae* és a *Streptococcus pneumoniae*. A késői pneumónia gyakori kórokozói általában a Gram-negatív baktériumok közül kerülnek ki, de a *Staphylococcus aureus* (beleértve az MRSA-t) is a késői pneumóniák gyakori kórokozói közé tartozik. A vírusok (influenza A és B, légúti óriássejtes vírus / RSV: Respiratory Syncytial Virus) úgy késői, mint korai pneumóniát is

okozhatnak. A gombák, a *Legionella speciesek* és a *Pneumocystis carinii* általában a késői pneumóniák kórokozói (66).

2.1.2. Patomechanizmus

A mikroorganizmusok négyféle úton juthatnak be az alsó légutakba (9): a kontaminálódott naso-oropharyngeális váladék aspirációja révén (98), fertőzött levegő inhalációjával (11), hematogén szóródással (például a gastrointestinális traktusból) (45) és ritkán direkt ráterjedés útján a környező szervekről (hasi szervek, pleura) (86)(1. ábra).



1. ábra

A nozokomiális bakteriális pneumónia patogenezise (11)

E mechanizmusok közül a leggyakoribb a naso-oropharyngeális szekrétum aspirációja a társuló baktériumflórával együtt. A gastrointestinalis traktust is az aspirációs pneumónia kórokozójának lehetséges forrásaként tartják számon, a legújabb kutatások szerint azonban az oropharyngeális régió baktériumflórája játsza a főszerepet (91,122).

2.2. A szájüreg, mint bakteriális rezervoár

A betegség tanulmányozása során előtérbe került a szájüregi baktériumflóra etiológiai jelentősége, hiszen a szájüreg potenciális rezervoárt biztosít a légúti patogének számára. A tüdő és a szájüreg közötti szoros anatómiai kapcsolat révén a kórokozók könnyen és folyamatosan bekerülhetnek a légutakba, ott fertőzést okozva (122).

2.2.1. A szájüreg mikroflórája

A szervezetben a szájüregben található az egyik legváltozatosabb összetételű mikrobiális populáció, eddig több, mint 500 baktériumfajtát mutattak ki: jellemző a mikrobiológiai sokszínűség, különböző baktériumok kolonizálják a fogak, a nyálkahártyák felszínét és a sulcus gingivae-t. Ép sulcus gingivae is legalább 10^3 , míg egy gyulladt parodontális tasak 10^8 baktériumot is tartalmazhat (125). Normál esetben a szájflóra és a gazdaszervezet között harmonikus egyensúly alakul ki, melynek megbomlása nyálkahártya fertőzéséhez, a fogszuvasodás és a parodontális kórképek gyakoriságának növekedéséhez vezethet (8). Az egyensúly megbomlását eredményezhetik a dentális plakkban megjelenő új baktériumok, amelyekkel szemben a szervezet kevésbé védett, vagy a baktériumok egyszerű számbeli növekedése lépi túl azt az egyéni tűréshatárt, amely felett a szervezetnek már gyulladással kell válaszolnia. A szájüregben lévő több száz baktérium egységes ökoszisztémát képez a dentális plakkban. A parodontális tasakban lévő baktériumok felhasználják a gingivális

exsudátumot táplálékforrásként. Nitrogént, szenet, esszenciális növekedési faktorokat, ásványi anyagokat és vitaminokat vesznek fel belőle (109).

A klebsiellák az egészséges egyének 1-6%-ánál megtalálhatók az orr-garatüregben, leggyakrabban fogszuvasodás következményeként és parodontális folyamatokban. Alkoholistákban 30%-os az oropharynx kolonizációja. Két fajuk okozhat tüdőgyulladást: a *Klebsiella pneumoniae* és ritkábban a *Klebsiella oxytoca* (91).

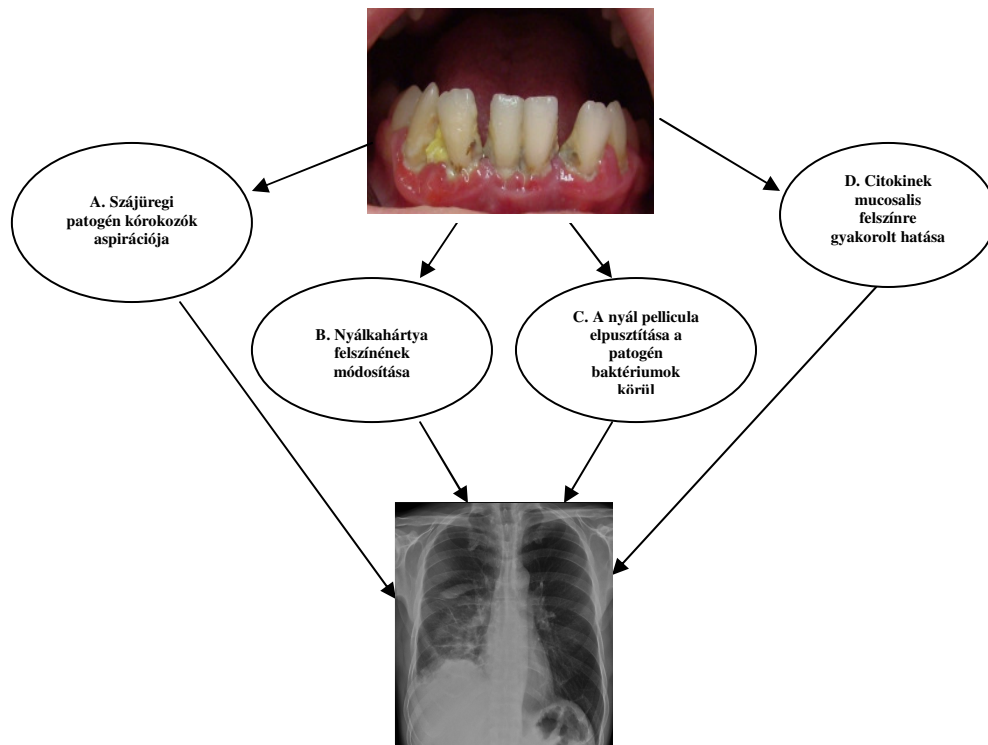
A viridáns streptococcus-okat a normál szájflóra teljesen ártatlan tagjaként tartották számon, mégis lehetséges, hogy a pneumónia iniciációjában és/vagy progressziójában szerepet játszanak (122).

2.2.2. A fogágybetegség

A fogágybetegségek jelentősen befolyásolják a szájüregi baktériumtörzsek számát és a kórokozók abszolút mennyiségét, ugyanis a fogfelszín a baktériumok számára egy olyan megtapadási felületet biztosít, amely nem képes aktívan védekezni, továbbá elősegíti a baktériumok tartós jelenlétét a parodontium közelében. A mikroorganizmusok megtapadhatnak az ínyseleken vagy a sulcus hámbélésén is, azonban ezek a felszínek a hámsejtek állandó leválása segítségével képesek aktívan védekezni a tartós bakteriális kontaktus ellen (53,81).

2.2.3. Az aspirációs pneumónia kialakulásának lehetséges útvonalai(fogászati vonatkozások)

Az aspirációs pneumónia kialakulásához vezető leggyakoribb okokat mutatja be a 2. ábra (11).



2. ábra

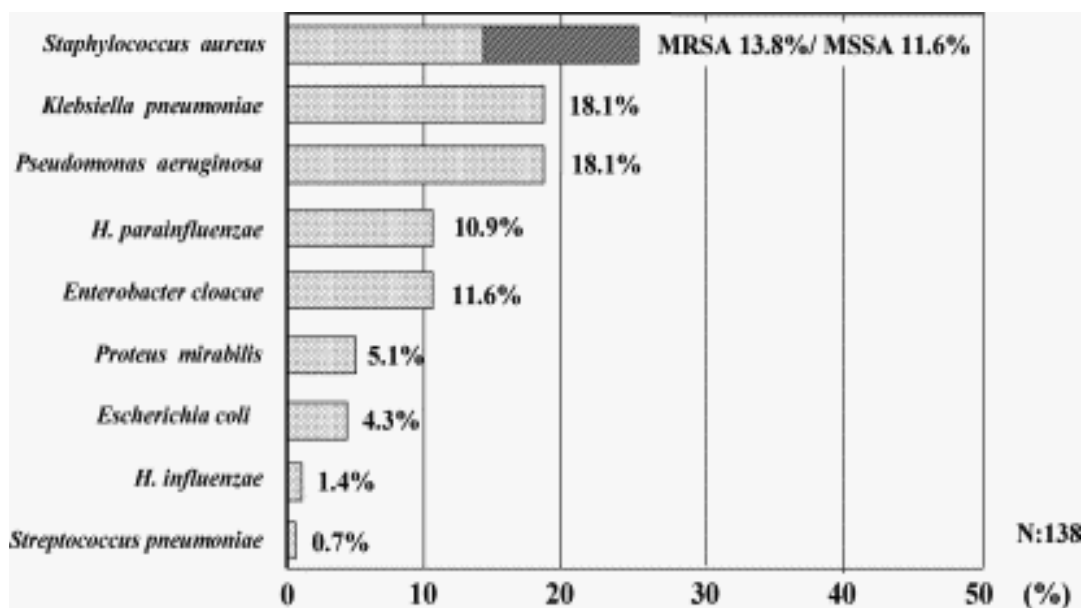
Az aspirációs pneumónia kialakulásának fogászati etiológiája (11)

A. A szájüregi patogének aspirációja a tüdőbe (2. ábra)

A supra- és szubgingivális plakokban lévő baktériumok (parodontális betegségekkel összefüggésbe hozhatók vagy légúti patogének) a nyállal az alsó légutakba jutva tüdőgyulladást okozhatnak (87). Már több kutatócsoportnak is sikerült a szájüregben előforduló anaerob és fakultatív anaerob baktériumot izolálni a gyulladt tüdőváladékból (26).

A patogén ágens származhat exogén forrásból, de endogén eredetű is lehet, ha például antibiotikus kezelés után a normál szájflóra összetétele felborul, és egyes fajok túlszaporodnak (például *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*) (120)

Ha a légúti patogén egyszer beépül a dentális plakkba, akkor meglehetősen nehéz eltávolítani. Ismert, hogy a biofilmben található baktériumok sokkal rezisztensebbek az antibiotikumokra, mint a planktonikus formában lévők (122). A dentális plakk így rezervoárt biztosít olyan kórokozók számára, melyek a légzőrendszerbe kerülve képesek a bronchiális nyálkahártyán kolonizálódni és annak gyulladását okozni (3. ábra) (125).



3. ábra

A dentális plakkban található potenciális légúti patogének előfordulási rátája idősekben (125)

B. A nyálban lévő enzimek szerepe a légúti patogének megtapadásában és kolonizációjában a nyálkahártya felszínének megváltoztatása révén (2. ábra)

A nyálban számos hidrolitikus enzim található, melyeket egyrészt a baktériumok, másrészt a sulcusváladékból származó polimorfonukleáris leukocyták termelnek (11). Ezen enzimek aktivitása szoros kapcsolatot mutat a parodontális és a szájhigiénias státusszal (142). A parodontális betegségekben szenvedő betegeknél megemelkedik a proteáz aktivitás a proteolitikus enzimeket termelő baktériumok (köztük a *Porphyromonas gingivalis* és *spirochaeták*) miatt. A megnövekedett proteáz-aktivitás a fibronektin degradációja révén módosíthatja a mucosális epitheliumot, s ennek következtében elősegíti a légúti patogének adhézióját és kolonizációját (126). Több kutatás is bizonyította, hogy az orális mucosa fibronektinje és a Gram-negatív baktériumok mennyisége között fordított arányosság áll fenn (120). Bizonyos baktériumok a proteáz mellett képesek mannozidáz, fukozydáz, hexóزامinidáz és szialidáz termelésére is, ezek szintje a nyálban szintén megemelkedik. Ezek az enzimek fokozzák a Gram-negatív baktériumok adhézióját a mucosális felszínhez azáltal, hogy felszabadítják a mucosális felszínen lévő adhezin receptorokat, melyek a normál nyálkahártyán a glikoproteinek által rejtve maradnak (54).

C. A szájüregi baktériumok pelliculát károsító hatása (2. ábra)

Egészséges egyének nyálában egy mucinban gazdag burok, a pellicula akadályozza meg a baktériumok nyálkahártyához történő letapadását. Ez a védelmi funkció kétféle mechanizmussal is károsodik, melyet a *Haemophilus influenzae*-val kapcsolatos kutatások során állapítottak meg (122). Egyrészt a parodontális kórképekben felszaporodó enzimek (PDAE-k: periodontal disease-associated enzymes), például a szialidáz, lebontják a pelliculát a patogén baktériumokról, másrészt a szájüregi baktériumok is képesek károsítani a mucosális pelliculát, felszabadítva ezzel a légúti kórokozók megtapadásához szükséges receptorokat

(111). A rossz szájhygiéniával rendelkező betegeknél ezen hidrolitikus enzimek szintje emelkedett a kontroll-csoportéhoz képest (122).

D. A parodontális szövetekből származó citokineknek a mucosális felszínre gyakorolt módosító hatása (2. ábra)

Az elhanyagolt parodontális kórképekben a szájüregben jelenlévő patogén baktériumok egy állandó gyulladáshoz tartanak fenn. Ennek következtében a parodontium és a szájüreg szöveteinek sejtjei (fibroblasztok, makrofágok, fehérvérsejtek, endotheliális sejtek és epitheliális sejtek) folyamatosan termelnek citokineket (köztük IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF) és más biológiailag aktív molekulákat, mint prosztaglandin, leukotrién, immunglobulin és hisztamin. Az epitheliális sejtek a citokinek hatására képesek módosítani a sejt felszíni adhéziós molekulákat, segítve ezzel a bakteriális patogének mucosális felszínhez való kapcsolódását (120).

2.2.4. Kockázati tényezők

A bakteriális pneumónia elsődleges és leggyakoribb oka az oropharyngeális váladék aspirációja, így mindazon betegségek, melyek az oropharyngeális tartalom (elsősorban a nyál) légutakba történő jutását okozhatják, elősegítik a posztoperatív pneumónia kialakulását (95,109,120,122,129):

- neurológiai betegségek: cerebrovasculáris kórképek, epilepszia, stroke, agydaganatok, Parkinson-kór, Alzheimer-kór, dementia, csökkent tudatállapot, neuro-degeneratív betegségek,
- gyomor és oesophagealis betegségek: malignus tumor, gastro-oesophagealis reflux, oesophagealis diverticulum, kóros oesophagealis mozgás, gastrectomia utáni állapot, antacidák és H₂-receptor blokkolók szedése,

- szájüregi állapotok: szájszárazság, tumor, rossz artikuláció,
- gyógyszer- és alkoholabúzus,
- nasogastricus vagy endotracheális tubus jelenléte.

Az aspirált kórokozók tüdőparenchimában való megtelepedését és szaporodását számos tényező elősegíti, melyeket rizikófaktorként értékelhetünk. Ezek a következők (15,120,122,129,132):

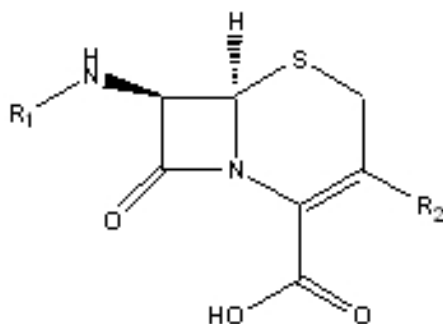
- 65 év feletti életkor,
- kezeletlen kongesztív szívelégtelenség, veseelégtelenség,
- kezeletlen diabetes,
- krónikus tüdőbetegség (például COPD: chronic obstructive pulmonary disease),
- dohányzás,
- alkoholizmus, obesitas,
- mechanikai lélegeztetés vagy intubált állapot,
- immunuszuppresszív állapot, immundeficienciák,
- malignus betegségek,
- égési sérülések,
- traumák: thorax, abdomen, többszörös bordatörés, tüdőkontúziók, pneumothorax, hemothorax,
- invazív diagnosztikus és terápiás technikák alkalmazása,
- korábbi antibiotikum terápia,
- elhúzódo sebészi beavatkozás, immobilizáció, ágyhoz kötöttség,
- iatrogén faktorok (hipnózis, szedáció, xerostomiát okozó gyógyszerek),
- szervezeten belüli fertőző góccok (fogágygyulladás, dentális és tonsillaris tályog).

2.3. A cefalosporinok

A cefalosporinok félszintetikus antibiotikumok, melyek a *Cephalosporium acremonium* gombafaj (Brotzu és tsai által 1945-ben egy korzikai szennyvíz csatornából izolált törzs) által fermentált cefalosporin-C vegyületből származtathatók (56).

2.3.1. A cefalosporin antibiotikumok

A cefalosporinok alapváza a 7-aminocephalosporánsav (4. ábra), amely egy β -laktám gyűrűt és egy dihidrotiazin gyűrűt tartalmaz. A 7-es szénatomhoz kapcsolt oldalláncok (R_1) fokozzák az egyes származékok laktamázstabilitását és így antimikrobás hatékonyságát a Gram-negatív pálcák ellen. A 3-as helyre kerülő oldalláncokkal (R_2) a farmakokinetikai tulajdonságok javíthatók (119).



4. ábra
7-amino-cefalosporánsav (77)

A cefalosporinokat feloszthatjuk: első, második, harmadik és negyedik generációs csoportra; figyelembe véve felfedezésük idejét és a kórokozók elleni tulajdonságaikat (5. ábra) (38).

Név	Generáció	R1-csoport	R2-csoport
Cefazolin	első		
Cefuroxim	második		
Cefamandol	második		
Ceftriaxon	harmadik		
Ceftazidim	harmadik		
Cefepim	negyedik		

5. ábra

A vizsgálatainkban szereplő cefalosporinok besorolása és kémiai szerkezete (38)

A cefalosporinok a penicillinekhez hasonlóan a baktériumsejttel felépítését akadályozzák a penicillin-kötő fehérjéhez (PBP: penicillin binding protein) való kötődésükkel. Az első generációs származékok (pl. cefazolin) legerősebben a Staphylococcusok PBP-jeihez kötődnek. A második generációs antibiotikumok (pl. cefamandol, cefuroxim) a Gram-negatív pálcák PBP-je iránti affinitással tűnnek ki. A harmadik generáció tagjai (pl. ceftriaxon, ceftazidim) injekciós készítmények, melyeknél tovább bővül a Gram-negatív

baktériumokkal szembeni hatás. Egyes harmadik generációs cefalosporinok (ceftazidim) rendelkeznek anti-pseudomonas hatással is. A negyedik generációs antibiotikumoknál (pl. cefepim) a hatás spektruma változatlan a harmad generációsokhoz képest, de a szövetekbe való penetrációjuk jobb (6. ábra) (56).

Generációs szám	Aktivitás		Szöveti penetráció
	Gram +	Gram -	
4.	↓	↑	↑
3.			
2.			
1.			

6. ábra

A különböző generációjú cefalosporinok tulajdonságai

A Gram-negatív baktériumokra kifejtett hatásuk a generáció növekedésével kiszélesedik és a β -laktamáz enzimekkel szemben erősebb rezisztenciát mutatnak, míg a Gram-pozitívokra gyakorolt hatásuk csökken. Nem hatnak az enterococcusokra, *Listeria monocytogenes*-re, a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*-ra (MRSA) és az anaerobokra.

A készítmények szöveti penetrációja generációról generációra fokozódik: a második generáció tagjaié megfelelő, a harmadik generációs készítményeké pedig kitűnő: terápiás szint érhető el beadásuk után tüdőben, a légutakban, a bőrben, a lágyrészekben, sőt még a csontban is (6. ábra). Az epében valmennyi parenterális szer szintje elegendő a terápiás hatás eléréséhez.

A szájon át adható készítmények jól felszívódnak, a szérumban, a légutakban és a vizeletben is terápiás szintet érnek el. A parenterális készítményeket általában intravénásan alkalmazzuk, a szokásos 1g beadása után elérhető szérumszint többszörösen meghaladja az érzékeny kórokozók gátlásához szükséges szintet. A cefalosporinokat farmakokinetikai tulajdonságaik szerint adagoljuk. A modern cefalosporinok kiürülési félideje 1-3 óra között van, ami lehetővé teszi a 8-12 óránkénti adagolást. A cefalosporinok többsége a vesén át, filtráció és szekréció útján ürül ki (56).

2.3.2. A cefalosporinok alkalmazása bronchopneumóniában

A bakteriális pneumónia kezelésében az antibiotikumoké a főszerep, a betegség minden típusában alkalmazzák (15). Ha a fertőzés eredete nem tisztázott, empirikus terápia javasolt. Ilyenkor konvencionális széles spektrumú antibiotikumokra esik a választás. Az empirikus antibiotikus terápiánál a következőket kell figyelembe venni (131):

- Az adott osztály vagy intenzív osztály uralkodó nozokomiális flórája vagy előfordulási rátája.
- Az előző fertőzések alkalmával észlelt kórokozók rezisztenciája.
- A súlyos bronchopulmonális megbetegedések jelenléte (KALB: krónikus aspecifikus légúti betegség, cysticus fibrózis, bronchiectasia) növelik a *Pseudomonas aeruginosa* vagy *Saphylococcus aureus* fertőzésének veszélyét.
- Az adott országban vagy földrészen észlelt nozokomiális fertőzéseket okozó kórokozók statisztikai előfordulása (USA: *Pseudomonas aeruginosa* 17,2%, *Staphylococcus aureus* 14,6%, *Enterobacter species* 10,4%, *Haemophilus influenzae* 6,4%, *Escherechia coli* 6,4%. Európai intenzív osztályokon történt felmérés szerint: *Pseudomonas aeruginosa* 29,8%, *Staphylococcus aureus* 31,7%, *Candida albicans* 14%, más streptococcusok 10,6%) (15).

Az antibiotikum kiválasztása a baktériumok fajtája szerint:

Az antibiotikummal szemben fontos követelmény, hogy lefedje az anaerob baktériumok spektrumát (3). Habár a penicillin G hatásos szer lehetne, az orális patogének (például *Prevotella species*, *Porphyromonas species*, *Fusobacterium species*, *Haemophilus influenzae* és *Staphylococcus aureus*) egyre nagyobb hányada rezisztens a penicillinre, többségük a béta-laktamáz termelése révén, míg a *Streptococcus pneumoniae* (esetenként megtalálható aspirációs pneumóniában) a penicillin-kötő proteinjének megváltoztatásán keresztül is képes rezisztenssé válni. Ezek a rezisztens törzsek általában azokban a páciensekben találhatók meg, akiket a közelmúltban béta-laktám antibiotikummal kezeltek (15).

Az antibiotikum kiválasztása az akviráció helye szerint

A kezelési protokollt feloszthatjuk az akviráció helye szerint is. Ilyenkor általában - antibiogram hiányában- empirikus terápiát folytatnak.

A területen szerzett anaerob tüdőfertőzésekben korábban a nagy dózisú penicillin volt az elsőként választandó szer. A baktériumokban kialakult béta-laktamáz-termelés okozta rezisztencia miatt ma inkább a clindamycin, béta-laktamáz-inhibitorral kombinált penicillinszármazék vagy cefoxitin adása javasolt. Alternatívájaként szóba jöhet a penicillin-metronidazol kombináció (3,93).

Kórházi, kevert aerob + anaerob fertőzésekben 2. vagy 3. generációs cefalosporin (szükség szerint antipseudomonas aktivitású) + clindamycin vagy béta-laktamáz-inhibitorral kombinált penicillinszármazék vagy fluorokinolon + clindamycin kombináció, további alternatívaként imipenem / cilastatin, meropenem adása javasolt. Aminoglikozidok, mivel anaerob ellenes hatással nem rendelkeznek, csak kombinációban jöhetnek szóba. Figyelembe kell venni a *methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus (MRSA)* fertőzés lehetőségét is, ebben

az esetben vancomycin vagy teicoplanin adása ajánlott (93). Az antibiotikus terápiát a lehető legrövidebb időn belül el kell kezdeni, miután megállapították a nozokomiális pneumónia diagnózisát. A gyógyszer beadásának formája függ a betegség súlyosságától és a hospitalizáció szükségességétől. A legtöbb hospitalizált páciens intravénásan kezelik, de gyakran orális adagolásra váltanak a második vagy harmadik napon.

2.3.3. A cefalosporinok kimutatása (kapilláris elektroforézis alkalmazása)

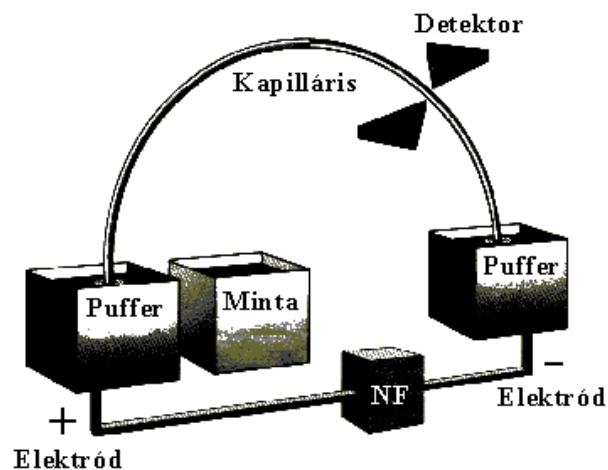
A cefalosporinok analitikájában a β -laktámok számos reakcióját hasznosítják. A cefalosporinok hidroxil-aminnal a β -laktám-gyűrű nyitásával hidroxámsavvá alakulnak, mely vas(III)-sókkal vörös színeződést adnak. A keletkező hidroxámsav-vas(III)-komplex fényelnyelését UV spektrofotometriásan 480 nm-nél végzik. A Ni(II)-ionok bevitelle a reakcióelegybe katalizálja a reakciót. A hidroxil-amin vas(III)-s módszert az Amerikai Gyógyszerkönyv automatizált elemzőrendszerben használja cefalosporinok mérésére (55).

A cefalosporinok kromatográfias analízisét eddig elsősorban nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfiával (HPLC: high-performance liquid chromatographic) határozták meg (21,29,65,88,118), napjainkban azonban egy viszonylag új módszer a kapilláris elektroforézis két legfontosabb technikáját: a kapilláris zónaelektroforézist (CZE) (65,103) és a micelláris elektrokinetikus kromatográfiát (MECC) (105). Mindkét módszer kiválóan alkalmasnak tűnik a vegyületek gyors és nagy hatékonyságú elválasztásához és meghatározásához.

A kapilláris zónaelektroforézis (7. ábra) a kapilláris elektroforézis módszerei közül a legegyszerűbb és leggyakrabban alkalmazott módszer, mely a részecskék eltérő elektroforetikus mozgékonyaságán alapszik, amit a részecskék eltérő töltés/méret aránya határoz meg.

Az elválasztás az elektrolittal töltött, általában 25-75 μ m belső átmérőjű kvarckapillárisban történik, ahová a mintát beinjektáljuk, és a részecskék zónái a pufferelektrolitban választódnak

el egymástól az alkalmazott feszültség hatására. Az elváló zónákat leggyakrabban UV-látható fényabszorpciós detektor érzékeli. A nagy elektromos térerő használata rövid mérési időt, valamint nagy elválasztási hatékonyságot és felbontást biztosít. Az elektroosmotikus áramlás ezen kívül valamennyi oldott részecske egyidejű vizsgálatát is biztosítja, függetlenül annak töltésétől.



7. ábra

A CE készülék vázlatos felépítése

Preklinikai mérések során meghatározták, hogy az elválasztás különböző paraméterei (puffer elektrolit pH-ja és koncentrációja, elektromos térerő, injektálás során alkalmazott nyomás, kapillaris hossza és belső átmérője) milyen hatást gyakorolnak a cefalosporinok migrációs idejére, az elválasztás hatékonyságára. (65,104,140).

A kidolgozott módszer lehetőséget biztosít a beadott antibiotikumok szöveti koncentrációjának pontos, gyors és igen kis mennyiségű mintából való közvetlen meghatározására, amely segítséget nyújthat a gyakorló orvosok számára a műtétek során preventív céllal adott antibiotikumok adagolásának pontosabb megtervezésében.

2.4. A fogászati prevenció jelentősége

Tekintve, hogy a pneumónia kialakulásában az oropharyngeális baktériumok felszaporodása, légutakba jutása és kolonizációja kulcsfontosságú szerepet játszik, ezért ezen baktériumok számának csökkentése igen fontos.

2.4.1. Jó szájhigiéna kialakítása

A magas rizikócsoporthoz tartozó pácienseknél, így az idősek, fogyatékosok, sérültek és súlyos fekvőbetegek esetében a megelőzésben fontos szerepet játszik a jó szájhigiéna kialakítása és fenntartása akár önállóan, akár külső segítséggel. Javasolt a fogorvosi szűrővizsgálaton való rendszeres részvétel, mely a súlyosabb dentális- és fogágybetegségek szűrésének és prevenciójának elengedhetetlen feltétele (11). Klinikai kísérlet során cefalosporin (cefazolin) profilaxist kiegészítve a szájüreg műtét előtti profilaktikus mechanikai és kémiai tisztításával megállapították, hogy a kombinált mechanikai és kémiai plakk-kontroll sikeresen csökkentette a potenciális légúti patogének számát a szájüregben, ami eredményes lehet a nozokomiális pneumónia prevenciójában (9,12). Más tanulmányok kimutatták, hogy a mechanikai és kémiai plakk-eltávolítás 40%-kal csökkentette a nozokomiális pneumónia incidenciáját (9).

A potenciális légúti patogének gyakrabban kolonizálják a saját foggal vagy fogpótlással rendelkező betegek szájüregét (73%), mint a fogpótlást nem viselő fogatlan páciensekét (37,5%). A foggal rendelkező csoporton belül is másfélszer gyakoribb a dentális plakk, mint a fogpótlás kolonizációja a respiratorikus patogének által (125). Ennek oka feltehetően abban rejlik, hogy míg a pótlásokat a betegek rendszeresen kivehetik és megtisztíthatják, addig a fogak állandóan a szájüregben helyezkednek el, szuvasak vagy parodontálisan megbetegedettek lehetnek, így a baktériumok könnyedén szaporodhatnak. Egyes baktériumok,

például *Enterobacter* *speci*esek és *Escherechia coli* elsősorban a fogpótlások felszínén fordulnak elő. Ezek valószínűleg a pótlás tisztítása során a páciens kezéről, direkt kontaminációval kerülnek oda, javasolt tehát a kéz alapos megtisztítása a pótlás kivétele előtt (125).

A fentiek alátámasztják azt a nézetet, mely szerint a patogének elsősorban a nem-megújuló felszíneket és a dentális plakk által módosított mucosális felszíneket képesek kolonizálni (120). Bizonyították az összefüggést a dentális plakkban lévő légúti patogének száma és ugyanezen fajok respiratorikus traktusban található mennyisége között. Több nozokomiális pneumónia esetében a patogént először a dentális plakkból mutatták ki (122).

Eddigi ismereteink alapján megállapítható, hogy az idős embereknek meglehetősen rossz a szájhigiénéje, ami megnöveli a potenciális légúti patogének szájüregi kolonizációjának lehetőségét. A preventív fogászatnak köszönhetően az idősek egyre nagyobb hányadának vannak még meg saját fogai, ami potenciális baktériumrezervoár lehet, ezért a jövőben egyre nagyobb figyelmet kell fordítani a légúti infekciók prevenciójára (120).

2.4.2. Antiszeptikumok használata

Manapság számos, a szájüreg fertőtlenítésére szolgáló készítmény van forgalomban, mégis kevés kutató fordított figyelmet ezen készítmények hospitalizált betegekben történő, a patogén kórokozók légúti kolonizációját gátló hatásának vizsgálatára. A legismertebb szájöblögető oldatok hatóanyaga a **klórhexidin glukonát**, amely két úton fejt ki hatását: egyrészt gátolja a szubgingivális baktériumok által termelt proteázokat oly módon, hogy hatására megnyílnak a „cryptitopes”-ok, melyek a bakteriális adhezinek receptoraiként szolgálnak és így csökken a kórokozók szájüregi felszínekhez való kötődése (54). Másrészt a kórokozók membránjának károsítása révén széles spektrumú baktericid hatást fejt ki. Ezen hatásai miatt a klórhexidint a fogászatban széles körben alkalmazzák a plakk, a gingivitis és a

szájüregi nyálkahártya fekélyképződésének megakadályozására (9,11,95). A klórhexidin akkor a leghatásosabb, ha teljesen plakk- és fogkőmentes fogazaton fejti ki hatását. A kórházi kezelésben részesülő idősök legnagyobb hányadánál azonban ez a feltétel általában nem teljesül, tehát a maximális hatás kifejtésének érdekében a mechanikai plakk-kontroll elengedhetetlen feltételnek látszik. Még nem sikerült ugyan egyértelműen kimutatni, hogy a „zubogtat és köp” módszerrel milyen hatásfokkal lehet eltávolítani a szubgingivális folyadékban lévő, légúti infekciókat okozó baktériumokat, a klórhexidin alkalmazása azonban a baktériumok adhézióját és szaporodását gátló hatása miatt széles körben elterjedt (120).

3. CÉLKITŰZÉSEK

Tekintve, hogy a szervezetben a szájüregben található az egyik legváltozatosabb összetételű mikrobiális populáció, a nyál aspirációjának veszélyét hordozó beavatkozások során az antibiotikum profilaxis jelentősége felértékelődik, hiszen a posztoperatív pneumónia kialakulása komoly terápiás erőfeszítéseket és romló mortalitási adatokat eredményez. Idegsebészeti ellátás során a koponyaműtétek időtartama, a betegek tudatállapota és a posztoperatív immobilizáció együttesen jelentős rizikófaktorként értékelhető. A tenyésztési eredmények megérkeztéig alkalmazott antibiotikus kezelés a klinikai tapasztalatok alapján gyakran ineffektív, és a terápiát sokszor módosítani kell.

Az antibiotikumok hatékonyságának direkt ellenőrzése ma még nem számít rutin klinikai gyakorlatnak. Korábbi elemzések azonban már felhívták a figyelmet arra, hogy a különböző testnedvekben vagy szervekben elért gyógyszer-koncentráció gyakran jelentősen alatta marad a szérumbeli értéknek, és így az antimikróbás kezelés számos esetben hatástalannak bizonyul (6,60,84). Különösen fontos ez a megfigyelés abban az esetben, amikor a bakteriális kórkép éppen a testváladékok közvetítésével alakul ki.

Konkrét kutatási kérdéseink:

1. Elegendő koncentrációt érnek-e el a megfelelő hatás kifejtéséhez a profilaktikus céllal alkalmazott cefalosporinok a szérumban és a nyálban?
2. A nyálban mért antibiotikum-koncentrációk hogyan viszonyulnak a nyálból kitenyésztett baktériumokra vonatkozó MIC (*minimal inhibitory concentration* = minimális gátló koncentráció) értékeihez?
3. Purulens bronchopneumónia esetén terápiás céllal adott cefalosporinok milyen koncentrációban jelennek meg a betegek tüdejében pangó bőséges bronchusváladékban?
4. Mennyire tekinthető hatékonynak a preoperatív cefazolin profilaxis a szájüregi baktériumflóra posztoperatív pneumóniát előidéző szerepét illetően?
5. Van-e statisztikailag igazolható összefüggés a parodontológiai kórképek kiterjedtsége és a posztoperatív pneumónia gyakorisága között idegsebészeti betegekben?
6. Alkalmas-e az analitikai kémiai kutatásokra kifejlesztett kapilláris elektroforézis módszere a cefalosporinok humán, biológiai mintákban történő aktuális koncentrációjának rutinszerű meghatározására?

4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatokban szereplő személyek a DE OEC Idegsebészeti Klinika fekvőbetegei közül kerültek kiválasztásra. A vizsgálatokhoz a Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyét adta.

4.1. A betegek kiválasztása és a tervezett vizsgálatok

4.1.1. A preoperatív profilaktikus cefalosporinok patogén szájüregi baktériumokkal szembeni hatékonysága komatózus betegeken.

Harminc koponyaműtetre kerülő komatózus betegnél (Glasgow Come Scale (GCS)<7) végeztünk méréseket. Közvetlenül a koponyaműtét előtt az altatás során 10 beteg 1 g cefazolin, 11 beteg 1.5g cefuroxim és 9 beteg 2g cefamandol intravénás antibiotikus profilaxisban részesült. A betegek adatait az 1. táblázat tartalmazza.

	Cefazolin	Cefuroxim	Cefamandol
Esetszám	10	11	9
Életkor	53.5±12.3	49.2±11.5	46.9±11.5
Nem (férfi/nő)	5/3	4/7	5/4
Testsúly (kg)	72.0±15.2	71.1±12.0	69.3±12.7
Műtét ideje (perc)	133.5±19.5	123.3±23.7	120.4±24.3

1. táblázat

A kiválasztott betegekre vonatkozó adatok

A sebészi beavatkozást követően ébresztéskor a garatban az endotracheális tubus mandzsettája felett felgyűlt nyálból mintát vettünk. A kapilláris elektroforézis céljaira szükséges igen kis mennyiségű (0.05-0.1 ml) szérummintát az egyéb célra levett vérből visszamaradt savóból nyertük. Az antibiotikum szérumban és a nyálban elért aktuális koncentrációját zóna kapilláris elektroforézis módszerrel mértük meg (5).

A nyálmintákban a gyógyszer szint mellett mikrobiológiai tenyésztéssel meghatároztuk a jelenlévő baktériumtörzseket és azok cefalosporinra vonatkoztatott MIC értékeit (CLSI, 2005) (27). Az antibiotikumok aktuális szérumbeli és nyálban mért koncentrációját a nyáltenyésztési vizsgálatokban szereplő patogén baktériumok releváns MIC értékeivel vetettük össze.

4.1.2. A cefalosporinok purulens bronchopneumónia kezelésében megvalósuló hatékonyságának vizsgálata.

A Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikájának intenzív terápiás osztályán fekvő 24 intubált és géppel lélegeztetett, purulens bronchopneumóniában szenvedő beteg (átlag életkor: 55.2 ± 12.0 év /44-68 év/; átlag testsúly: 67.6 ± 14.5 kg /53-83 kg/ esetében gyűjtöttünk szérum és hörgőváladék mintákat. Az endotracheális intubáció a mintavételkor átlagosan 5 nap volt (3-7 nap). A tüdőgyulladás diagnózisát mellkasröntgen és a klinikai kép alapján állítottuk fel, mellyel egy időben a betegeknek antibiotikus kezelés indult, amit csak az első tenyésztési eredmények megérkezése után lehetett szükség esetén módosítani.

5 beteg 70 mg/kg cefuroxim, 4 beteg 110 mg/kg cefamandol, 6 beteg 80 mg/kg ceftriaxon, 4 beteg 80 mg/kg ceftazidim és 5 beteg 80 mg/kg cefepim terápiában részesült. A ceftriaxont napi két-, a cefuroximot, ceftazidimet a cefepimet napi 3 - és a cefamandolt napi 4 egyenlő adagban kapták meg a betegek. Az antibiotikus kezelés megkezdését követő 2. napon, az utolsó antibiotikumok intravénás beadását követően 6 órával vérmintát és hörgőváladékot

vettünk. A méréseinkhez szüksége igen kis mennyiségű szérumot az egyéb rutin klinikai vizsgálatok céljára levett vérminta maradékából nyertük, míg a bronchusváladékot a tracheából steril szívócsővel a nasotracheális tubuson keresztül szívtuk ki (mely eljárás a betegellátás rendszeres részét képezi). Mind a szérummintában, mind a hörgőváladékban (sputum) megmértük az aktuális antibiotikum-koncentrációt. Ezután a sputumban mikrobiológiai tenyésztéssel izoláltuk a jelenlévő baktérium-törzseket és meghatároztuk a releváns cefalosporinra vonatkozó MIC értékeket.

4.1.3. A patogén orális flóra szerepe a posztoperatív pneumónia kialakulásában idegsebészeti műtétet követően.

60 év feletti, nem-dohányzó, jó tudatú (Glasgow Coma Scale (GCS): 15), szoliter, extraaxiális, supratentoriális agydaganat miatt rutin idegsebészeti műtétre váró betegeknél végeztünk méréseket. A műtét alatt vagy után kialakult nem-légzőszervi szövődmények kialakulása kizáró tényező volt. Minden beteg közvetlenül a műtét után jó tudatállapot mellett extubálható volt, majd további megfigyelésre és kezelésre az Idegsebészeti Klinika intenzív osztályára került. A betegek életkora 70.4 ± 5.9 év (átlag \pm SD), testsúlya: 76.9 ± 12.5 kg (átlag \pm SD); a műtéti időtartam: 140.2 ± 19.7 perc (átlag \pm SD).

Tanulmányunkban 18, fentebb részletezett körülmények között és beavatkozáson tüdőgyógyászati szövődmény nélkül átesett beteg adatait (kontroll csoport) hasonlítottuk össze azonos beválasztási kritériumoknak megfelelő és hasonló műtéti ellátásban részesült 5 olyan betegével, akinél műtét után 48 órán belül posztoperatív pneumónia alakult ki (pneumónia csoport).

A betegek kiválasztásánál kizáró tényezők voltak: kóros kövérség, dohányzás, diabetes mellitus, alkoholfüggőség, immunhiányos állapot, COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*), súlyos szívelégtelenség, valamint akiknél a műtét utáni azonnali extubációt nem

lehetett elvégezni vagy valamilyen neurológiai komplikáció lépett fel. Emellett a betegeknek normál mellkasröntgen eredménnyel és laboratóriumi paraméterekkel kellett rendelkezniük. A fenti szigorú beválasztási kritériumoknak azért volt jelentősége, mert csak így tudtunk a vizsgált klinikai paraméterekre (parodontológiai státus) nézve statisztikai szempontból homogén betegcsoportot létrehozni.

A betegek klinikai adatait a 8. ábra tartalmazza:

Betegkód (sorszám)	Nem	Életkor (év)	Súly (kg)	Operáció hossza (perc)	Szöveti diagnózis
<i>Kontroll csoport</i>					
1.	f	81	74	171	Astrocytoma GIII
3.	m	67	68	105	Meningeoma
4.	m	74	85	128	Breast cancer metastasis
5.	f	72	82	144	Meningeoma
6.	m	67	70	153	Astrocytoma GIV
9.	m	70	108	145	Meningeoma
10.	m	68	85	142	Astrocytoma GIII
11.	f	78	68	109	Breast cancer metastasis
12.	f	74	94	159	Astrocytoma GIV
13.	f	65	81	170	Breast cancer metastasis
14.	m	81	77	183	Meningeoma
15.	f	63	70	112	Meningeoma
16.	f	77	58	142	Meningeoma
17.	m	73	71	124	Coloncancer metastasis
18.	f	79	80	152	Meningeoma
19.	m	68	75	132	Colon cancer metastasis
20.	m	68	91	148	Meningeoma
21.	f	62	71	118	Astrocytoma GIV
<i>Posztoperatív pneumóniás csoport</i>					
2.	f	64	58	115	Astrocytoma GIV
7.	f	75	58	182	Astrocytoma GIII
8.	f	67	68	138	Colon cancer metastasis
22.	m	74	81	142	Meningeoma
23.	m	79	94	153	Meningeoma

f = nő ; m = férfi

8. ábra

A betegek klinikai adatai.

A két betegcsoport életkora, testsúlya és a műtéti idő statisztikai elemzésre alkalmas adathalmazt képeztek.

A fogászati vizsgálat alkalmával minden betegnél nyálmintát vettünk, melyet a patogén baktériumok meghatározása céljából tenyésztésre a DEOEC Mikrobiológiai Laborba továbbítottunk, ahol a tenyésztést követően az izolált baktériumokra meghatároztuk a cefazolinra vonatkozó MIC-értékeket.

Minden beteg esetében a műtét utáni ébresztéskor szérum- és nyálmintát gyűjtöttünk. Nyálmintát az endotracheális tubus mandzsettája fölött összegyűlt nyálból vettünk. Minden méréshez a rutin kezelési beavatkozás során keletkezett mellékterméket hasznosítottuk. Ezután kapilláris zónaelektroforézissel meghatároztuk a cefazolin aktuális koncentrációját a szérumban és a nyálban és az így kapott értékeket a műtét előtti nyáltenyésztési eredményekben szereplő baktériumok cefazolinra vonatkoztatott MIC értékeivel vetettük össze.

Annál az 5 betegnél, akiknél posztoperatív pneumónia alakult ki, a felgyűlt hörgőváladékot - melyet az intenzív ellátás során, szükség esetén rendszeresen leszívunk - bakteriológiai tenyésztésre továbbítottuk. Ennek elkészültét követően a pneumóniás hörgőváladékban kitenyészett baktériumokat egybevetettük a műtét előtti fogászati vizsgálat során elküldött nyáltenyésztés során identifikált baktériumokkal.

4.2. Az alkalmazott vizsgálatok és módszerek

4.2.1. Mintagyűjtés (nyál, vér, bronchusváladék)

A nyálminta vizsgálata során a mintavételi eszköz (Copan, Italy) egy sterilen zárt transzport közegből, transzport táptalajból és egy mintavevő tamponpálcából állt. Mintavétel során a védőborítást eltávolítása után a vattapálcát megforgattuk a szájüregben található nyugalmi kevert nyálban, amit behelyeztünk a transzport közegbe, majd továbbítottuk a

mikrobiológiai laborba. Intubált beteg esetében a steril szívócsővel eltávolított nyálmintából végeztük el a fenti műveletsort.

Vérmintát közvetlenül az idegsebészeti beavatkozás után a betegellátáshoz szükséges egyéb vérvétel (pl. vérgáz, vérkép, stb.) maradékából nyertük: 4°C-on 2 óráig állva hagytuk, és a felülúszót továbbítottuk kapilláris elektroforetikus mérésekre. Másrészt a pneumóniában szenvedő betegek esetében a rutin klinikai laborvizsgálatokhoz, (pl. vérsüllyedés) levett vér felülúszó szérumát használtuk.

Bronchusváladékot endotracheális tubuson keresztül steril szilikon szívócsővel vettük az intenzív terápia részét képező rutin ellátás során, amikor a pangó hörgőváladék a megfelelő oxigenizáció érdekében rendszeresen eltávolításra került.

4.2.2. Fogászati vizsgálat

Minden idegsebészeti műtetre váró betegnél (3. vizsgálati csoport) fogászati vizsgálatot végeztünk és meghatároztuk a parodontológiai státuszt. A parodontológiai betegségek kiterjedtségének és előrehaladottságának objektív vizsgálása céljából numerikus kategorizálást alkalmaztunk. A különböző parodontológiai betegségeket 5 fő diagnóziscsoportba osztottuk, melyeket súlyosság szerint pontoztunk (betegségpont). A fő diagnóziscsoportok a következők voltak:

Fogkő: a fog felszínén szabad szemmel is látható elmeszesedett felrakódás (betegségpont: 3).

Fogínygyulladás: vörös, duzzadt íny klinikai tapadásveszteség nélkül (betegségpont: 4).

Enyhe parodontitis: 3mm-es tapadásveszteség és 4mm-es tasakmélység (betegségpont: 5).

Közepes parodontitis: ≥ 4 mm tapadásveszteség vagy 5mm-es tasakmélység (betegségpont: 6).

Súlyos parodontitis: ≥ 6 mm tapadásveszteség és ≥ 5 mm tasakmélység (betegségpont: 7).

Az egyes betegekre jellemző "összbetegség-pont"-ot az együttesen előforduló parodontológiai kórképek betegségpontjainak összegéből számítottuk, míg az egyes

betegben előforduló különböző parodontológiai kórképek számát “*súlyossági-pont*”-ként jellemeztük.

4.2.3. Pneumónia diagnózisának felállítása és terápiaja

A pneumónia diagnózisát mellkas röntgen és a klinikai kép alapján állítottuk fel:

- láz:> 38.5°C
- panaszok: mellkasi és köhögési fájdalom
- laboratóriumi eltérések: FVS (fehérvérsejt szám): > 12.0 G/L

We (süllyedés): > 30mm/h

CRP (C-reactive protein): > 50

- pneumónia kialakulása esetén azonnal empirikus antibiotikum terápia indult.

4.2.4. Mikrobiológiai vizsgálatok

4.2.4.1. Tenyésztés

A transzportközegben érkező nyál, és a natívan érkező hörgőváladék mintákat a mikrobiológiai szakmai protokollnak megfelelő aerob és anaerob kórokozók kimutatása céljából használt szelektív és nem szelektív táptalajokra oltottuk, majd az előírásnak megfelelő hőmérsékletet és inkubációs időt betartva identifikáltuk a baktériumokat (119).

4.2.4.2. A cefalosporinok MIC (minimál gátló koncentrációjának) meghatározása mikrodilúciós módszerrel

A MIC értékeket a kitenyésztett baktériumtörzsekben a 2005 évi NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) ajánlása alapján határoztuk meg. Összefoglalva: 96 lyukú mikrodilúciós lemezen, a cefalosporinokból kettes léptékű hígítási sort készítettünk (0.016, 0.032, 0.064, 0.128, 0.25, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 32.0, 64.0 µg/ml-ig). A baktériumtörzsek szuszpenzióinak elkészítéséhez 24 órás véres Columbia agaron, Haemophilus és Moraxella törzsek esetében csokoládé agaron nőtt szintenyészeteket használtunk. A

sűrűséget denzitométer segítségével 0.5 Mc Farlandra (1.5×10^8 CFU/mL) állítottuk be a baktérium törzstől függően 0.85 %-os fiziológias sóoldatban, vagy szuszpenzió médiumban. Minden lemezen beállítottuk az antibiotikumot (baktériumkontroll) illetve baktériumot nem tartalmazó (táptalaj kontroll) üregeket is. A lemezeket hagyományos termosztátban inkubáltuk 18-20 óráig 37°C-on. A mikrodilúciós lemezek inkubálása után az egyes üregek tartalmát pipettával homogenizáltuk, ezt követően a leolvasás szemmel történt. A minimális gátló koncentráció (minimal inhibitory concentration, MIC) érték meghatározásához megállapítjuk azt a legkisebb koncentrációt, amelyben a vizsgált baktérium már nem szaporodott. A baktérium szaporodását a tápfolyadék zavarosodása jelzi.

4.2.5. Kapilláris elektroforézis: a nyál, szérum és bronchusváladék antibiotikum

koncentrációjának meghatározása:

A biológiai mintákat -18°C-on tároltuk az antibiotikum koncentrációjának meghatározásáig, amit 24 órával a mintavételt követően egy HP^{3D} modell (Agilent, Waldbronn, Germany) kapilláris elektroforézis készülékkel végeztünk el. Mivel a hörgőváladék nagyon viszkózus anyag, ezért közvetlenül a befecskendezés előtt 1 grammot mintánként liofilizáltuk, majd 500µl metanolos vízzel (1:1) összekevertük.

Az elektroferogramokat ChemStation 7.01 programmal (Agilent) értékeltük ki. A mintákat hidrodinamikus injektálással (10 kPa) juttattuk a kapillárisba. A poliamid külső bevonatú kvarckapilláris (Polymicro Technology, Phoenix, AZ) 48.5 cm (effektív hossz: 40 cm) x 50 µm méretű volt, az alkalmazott feszültség pedig +25 kV. A kapillárstartó kazettát 25 °C-on termosztáltuk. A detektálás 270 nm-en spektrofotometriásan történt, és a diódasoros detektor alkalmazása miatt lehetőség volt 190-600 nm között spektrum felvételére is.

A biológiai minták kiértékelése alatt a kapillárst 0.3 mol/l nátrium-dodecil-szulfáttal (2 percig), 0.5 mol/l nátrium-hidroxiddal (6 percig), majd desztillált vízzel (2 percig) átmostuk, hogy ez által eltávolítsuk a kapilláris belső felületére tapadt anyagokat.

5. EREDMÉNYEK

5.1. A preoperatív profilaktikus cefalosporinok patogén szájüregi baktériumokkal szembeni hatékonysága komatózus betegekben.

Komatózus betegek idegsebészeti koponyaműtete után a preoperatíván adott profilaktikus antibiotikum aktuális koncentrációját közvetlenül műtét után meghatároztuk a szérumban és a garatban, az endotracheális tubus mandzsettája fölött felgyűlt nyálban. A detektált gyógyszer szinteket a 2. táblázat tartalmazza.

Cefalosporin	Esetszám	Koncentráció (mg/liter)	
		szérum	nyál
cefazolin	10	68.4 ± 14.4	<0.5
cefuroxim	11	50.3 ± 18.2	<0.5
cefamandol	9	42.2 ± 9.9	<0.5

2. táblázat

Profilaktikusan adott három különböző cefalosporin koncentrációja a vérben és nyálban közvetlenül az idegsebészeti műtét után.

A koponyaműtét után a garatban összegyűlt nyálból kitenyészett baktériumokat és a három vizsgált cefalosporin rájuk vonatkozó MIC-értékeit a 3. táblázat tartalmazza. Amennyiben az aktuális antibiotikum-koncentráció egy adott baktériumra vonatkozó MIC-

értéket meghaladta, az illető gyógyszert hatékonynak, ellenkező esetben hatástalannak minősítettük.

Baktérium	Cefazolin	Cefuroxim	Cefamandol
1. <i>Acinetobacter baumannii</i>	>64	16	64
2. <i>Moraxella catarrhalis</i>	2	-	2
3. <i>Citrobacter freundii</i>	>64	64	64
4. <i>Enterobacter cloacae</i>	64	4	64
5. <i>Escherichia coli</i>	4	2	2
6. <i>Gemella morbillorum</i>	-	1	1
7. <i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	1
8. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2	2
9. <i>Klebsiella oxytoca</i>	2	-	2
10. <i>Proteus mirabilis</i>	4	2	4
11. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>64	>64	64
12. <i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	2
13. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2	2
14. <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-	1	0.5
15. <i>Staphylococcus hominis</i>	1	1	0.5
16. <i>Streptococcus agalactiae</i>	-	-	0.5
17. <i>Streptococcus constellatus</i>	1	-	1
18. <i>Streptococcus intermedius</i>	0.03	0.03	0.06
19. <i>Streptococcus mitis</i>	1	1	0.5
20. <i>Streptococcus mutans</i>	1	1	-
21. <i>Streptococcus parasanguis</i>	-	0.03	0.03
22. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.01	0.01	0.01
23. <i>Streptococcus pyogenes</i>	0.25	0.02	0.13
24. <i>Streptococcus salivarius</i>	0.25	0.06	0.13
25. <i>Streptococcus sanguis</i>	0.13	-	0.25
Effektív/ineffektív a szérumban:	21: 18/3	20: 18/2	24: 20/4
Effektív/ineffektív a nyálban:	21: 5/16	20: 5/15	24: 6/18

3. táblázat

Idegsebészeti műtéten átesett betegek nyálából kitenyészett baktériumok és három különböző cefalosporin rájuk vonatkozó minimális gátló koncentrációi (MIC) mg/ml-ben

A nyálból cefazolin profilaxis (1 g) esetében 21 baktérium tenyésztett ki, melyek közül 3 baktérium (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* és *Pseudomonas aeruginosa*) MIC értéke haladta meg a cefazolin szérumban meghatározott szintjét (68.4 ± 14.4 mg/l), míg 16 baktérium MIC értéke magasabb volt a nyálban meghatározott gyógyszer szintnél (<0.5 mg/l).

Ez az eredmény azért nem meglepő, mert mindhárom baktérium species genetikus rezisztenciát mutat az első generációs cefalosporinokkal szemben.

A cefuroxim profilaxisban (1.5g) részesülő betegek nyálmintáiból 20 baktérium tenyésztett ki. Ezek közül kettőnek (*Citrobacter freundii* és *Pseudomonas aeruginosa*) a MIC értéke volt magasabb a szérumbeli antibiotikum szintnél ($50.3 \pm 18.2 \text{ mg/l}$). A nyálban mért cefuroxim koncentráció ($< 0.5 \text{ mg/l}$) 15 baktérium esetében maradt a MIC érték alatt. A pseudomonasok ellen a második generációs cefalosporinok hatástalanok, citrobacterek esetében nem áll fenn genetikus rezisztencia.

A cefamandol profilaxis (2g) esetében a nyálból 24 baktérium tenyésztett ki, melyek közül 4 baktérium (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* és *Pseudomonas aeruginosa*) MIC értéke meghaladta a szérumban elért gyógyszer szintet ($42.4 \pm 9.9 \text{ mg/l}$). A cefamandol, mint második generációs cefalosporin ebben az esetben is a természetes rezisztencia miatt hatástalan *Pseudomonas aeruginosa* törzsekkel szemben. További 18 baktérium esetében azonban a MIC érték magasabb volt a nyálban mért antibiotikum szintnél ($< 0.5 \text{ mg/l}$).

5.2. A cefalosporinok purulens bronchopneumónia kezelésében megvalósuló hatékonyságának vizsgálata.

Idegsebészeti műtét után krónikus intenzív terápiában részesülő és purulens bronchopneumóniában szenvedő betegek véréből és trachea váladékából végeztünk vizsgálatokat. Egyrészt meghatároztuk az aktuálisan folyó intravénásan alkalmazott antibiotikum koncentrációját a szérumban és a bőségesen ürülő hörgőváladékban, másrészt azonosítottuk a hörgőváladékból kitenyészthető baktériumokat (4. és 5. táblázat). Vizsgálataink során öt különböző cefalosporin hörgőváladékban elért koncentrációját teszteltük. Ezt

követően minden egyes kitenyészett baktériumra meghatároztuk a kezelésre választott cefalosporinok MIC-értékeit. Az öt különböző cefalosporin az intravénás beadást követően 6 órával még megfelelő szérumszintet mutatott: cefuroxim – 26.9 ± 4.9 mg/l; cefamandol – 41.5 ± 10.6 mg/l; ceftazidim – 9.1 ± 2.0 mg/l; ceftriaxon – 64.8 ± 20.8 mg/l; cefepim – 28.2 ± 25.3 mg/l. Egyedül a ceftriaxon koncentrációja érte el a hörgőváladékban a kimutatható koncentrációs értéket (1.4 ± 1.2 mg/l), míg a cefuroxim, cefamandol, ceftazidim és cefepim koncentrációja 0.5 mg/l alatt maradt (4. táblázat).

Cefalosporinok	Esetszám	Koncentráció (mg/liter)	
		vérben	bronchusváladékban
Cefuroxim	5	26.9 ± 4.9	<0.5
Cefamandol	4	41.5 ± 10.6	<0.5
Ceftriaxon	6	64.8 ± 20.8	1.4 ± 1.2
Ceftazidim	4	9.1 ± 2.0	<0.5
Cefepim	5	28.2 ± 25.3	<0.5

4. táblázat

Öt különböző cefalosporin aktuális koncentrációja szérumban és hörgőváladékban purulens bronchopneumóniában szenvedő betegekben.

A megvizsgált 24 beteg hörgőváladékából 9 különböző baktériumtörzs tenyésztett ki. 10 esetben 2 baktériumtörzs is kimutatható volt ugyanazon mintában. A bronchopneumóniás betegek sputumából izolált baktériumtörzsek releváns antibiotikumra meghatározott MIC értékeit az 5. táblázat foglalja össze. A ceftriaxon bronchusváladékban mért koncentrációja

mindössze két esetben volt magasabb, mint 2 mg/l (2.2 és 3.8 mg/l), ami elméletileg elegendő a 9 baktériumtörzs közül 6 kezelésére, de mindkét esetben az adott betegek sputumából kitenyészett baktériumok MIC értéke nagyobb volt, mint 4 mg/l.

Baktérium	Esetszám.	A	B	C	D	E
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	4	4	2	2	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5	16	64	16	2	8
<i>Citrobacter freundii</i>	2	64	64	2	8	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1024	64	64	2	2
<i>Escherichia coli</i>	4	4	4	2	2	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2	4	2	4	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	4	32	2	4	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	8	2	8	8	8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	2	2	2	4	2

A: cefuroxim; B: cefamandol; C: ceftriaxon; D: ceftazidim; E: cefepim.

5. táblázat

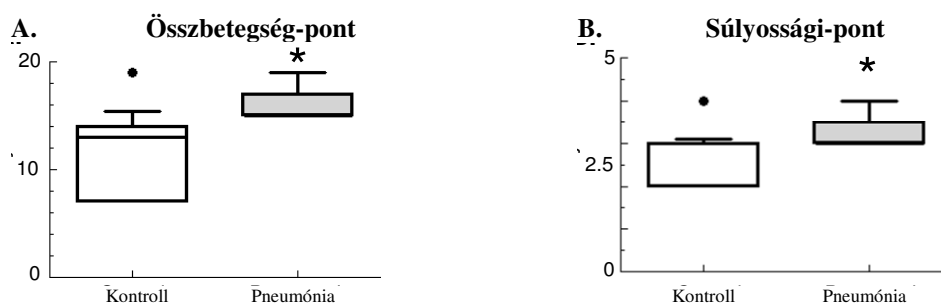
Öt különböző cefalosporin MIC-értékei purulens bronchopneumóniában szenvedő betegek hörgőváladékából kitenyészett baktériumtörzsekre vonatkozóan mg/l-ben

5.3. A patogén orális flóra szerepe a posztoperatív pneumónia kialakulásában idegsebészeti műtétet követően.

Összesen 23 beteg adatait dolgoztuk fel, melynek során 18, pulmonológiai szövődmény nélkül gyógyult beteg (kontroll csoport) adatait hasonlítottuk össze 5, posztoperatív pneumóniával gyógyult betegek (pneumónia csoport) adataival.

A fogászati vizsgálat során megállapított “összbetegség-pont” (9.ábra/A.) és “súlyossági-pont” (9.ábra/B) szignifikánsan magasabb volt a pneumónia csoportban, mint a kontroll csoportban (p=0.0018 ill. p=0.031).

A pneumónia kockázatának meghatározásához a parodontológiai kórképek alapján két csoportok alakítottunk ki: 1. csoport: “*magas rizikójú csoport*” (összbetegség-pont: ≥ 15 , súlyossági-pont: ≥ 3), 2. csoport: “*alacsony rizikójú csoport*” (összbetegség-pont: < 15 , súlyossági-pont: < 3). A posztoperatív pneumónia relatív kockázata szignifikánsan magasabbnak bizonyult a “magas parodontális rizikófaktorú” csoportban, mint az “alacsony parodontális rizikófaktorral” jellemezhető csoportban (p<0.0001; a relatív kockázat: 3.5) (9. ábra/C). A Chi-square tesztet alkalmaztunk az adatok feldolgozásához.



C. A pneumónia relatív kockázata

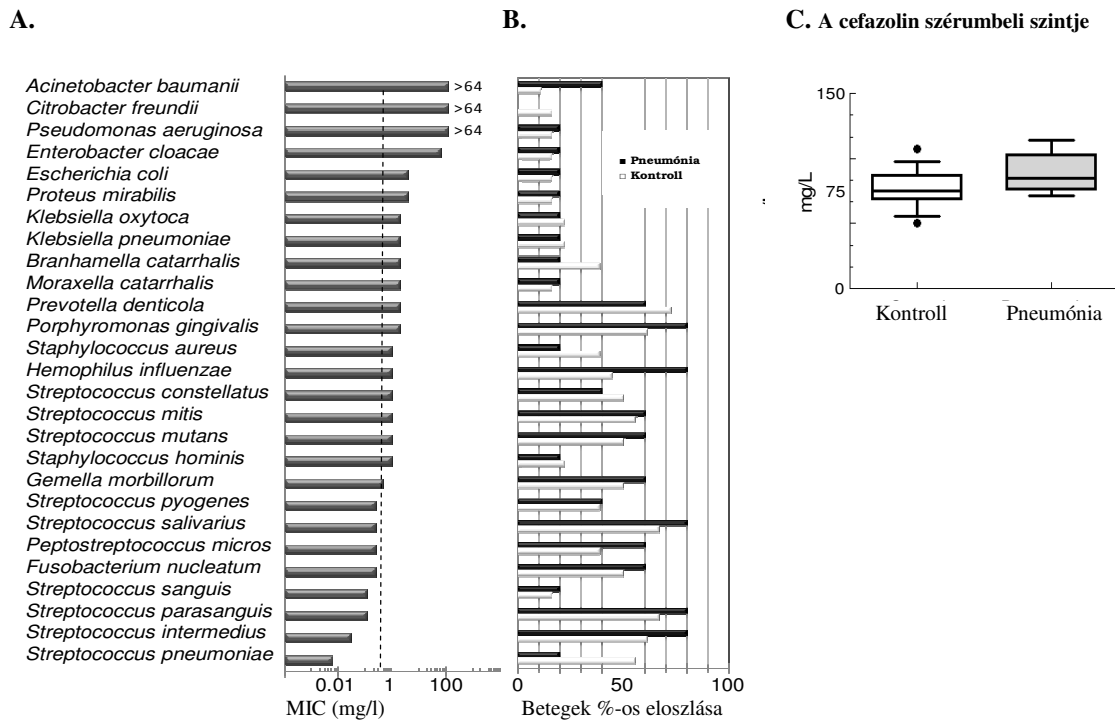
Parodontális pontértékek	Kontroll	Pneumónia	Esetszám
Magas-rizikójú csoport (összbetegség-pont ≥ 15 ; súlyossági-pont ≥ 3)	2	5	7
Alacsony-rizikójú csoport (összbetegség-pont < 15 ; súlyossági-pont < 3)	16	0	16
Összesen	18	5	23

9. ábra.

A parodontális kórképek előfordulása és a numerikus pontozás eredményei.

A: összbetegség-pont. B: súlyossági pont. C: a pneumónia relatív kockázata.

Sem a nyálból kitenyészett baktériumok cefazolinra vonatkoztatott érzékenysége, sem a szérumban elért cefazolin koncentráció nem különbözött jelentősen a kontroll és a pneumonia csoport között (10. ábra).



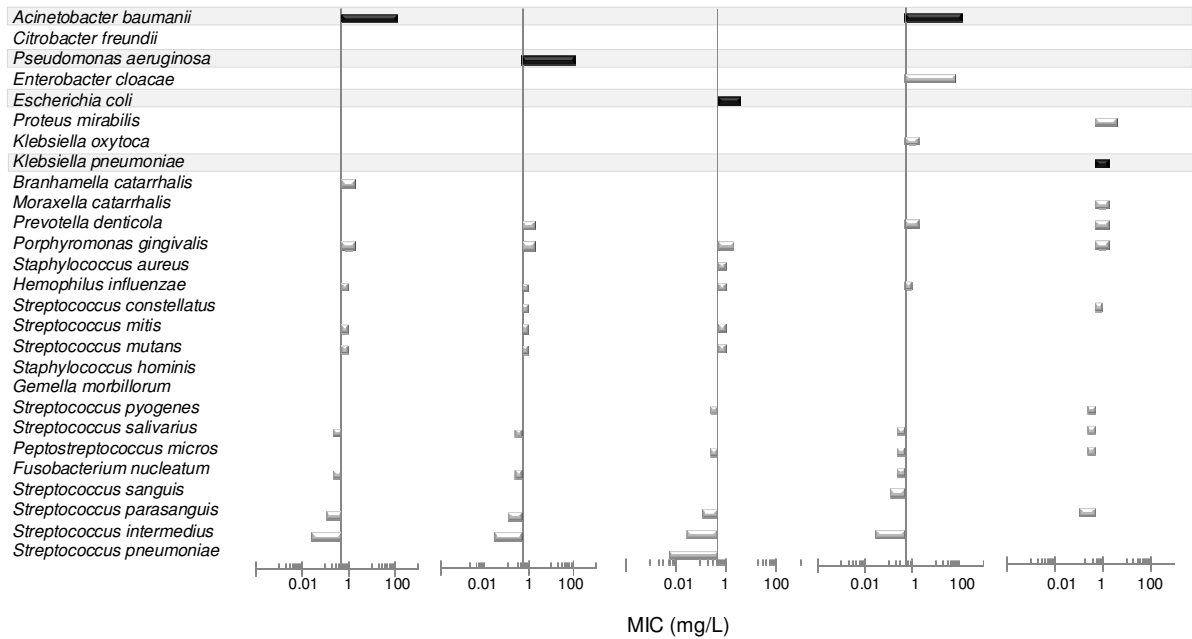
10. ábra

A nyálból kitenyészett baktériumok (A) cefazolinra vonatkoztatott érzékenysége és a betegek közötti előfordulási aránya (B), valamint a cefazolin szérumban elért koncentrációja a kontroll és a pneumonia csoport között (C).

A posztoperatív pneumóniában szenvedő betegek hörgőváladékából kitenyészett Gram-negatív baktériumok a műtét előtti fogászati vizsgálat során levett nyálban is kimutathatók voltak. Az adekvát cefazolin szint megítélésére a szérumban cefazolin szint/MIC arányt elemeztük, melynek ideális esetben 1-nél nagyobbak kell lennie. Eredményeink

szerint ez az arány a szérumban megfelelő a profilaktikus hatás kifejtéséhez, de a nyálban jóval 1 mg/l alatt maradt (11. ábra).

Betegkód:	#2.	#7.	#8.	#22.	#23.
MIC	>64.00	>64.00	4.00	>64.00	2.00
Cefazolin szérumszintje (mg/l)	84.62	113.88	81.00	92.00	71.00
Cefazolin szérumszint/MIC	<1.322	<1.779	20.251	<1.438	<0.250
Cefazolin nyálszint/MIC	<0.008	<0.008	<0.125	<0.008	<0.250



11. ábra.

A műtétet követően pneumóniát kapó betegek mikrobiológiai vizsgálatának eredménye, kiemelve a pneumóniás betegekből kitenyésztett baktériumokat.

6. MEGBESZÉLÉS

A bakteriális bronchopneumónia az egyik leggyakoribb felnőttkorban előforduló fertőző betegség, melyhez idős betegek esetében közismerten magas morbiditás és mortalitás társul (10,58,80,102). A nozokomiális pneumónia átlagos incidenciájára vonatkozó átfogó tanulmány egyelőre nem áll rendelkezésre, hiszen a nagyszámú különböző etiológiai faktor és módosító tényező nagyon nehezen tesz lehetővé homogén betegcsoportokra vonatkozatható analízist. Azonban egy kiterjesztett európai tanulmány szerint az intenzív osztályon kezelt betegek megközelítően 50%-ánál lép fel pneumónia, mely az elhalálozási mutatókat szignifikánsan növeli (134). Jóllehet számos rizikó faktort állapítottak már meg, a legnagyobb jelentőségűnek az endotracheális intubáció tekinthető (42,43,114). Az intubált betegekben előforduló pneumónia gyakorisága szorosán korrelál az intubáció időtartamával (48,76,94,121). A gépi lélegeztetésre szoruló betegek 28%-ban jelentkezik pneumónia, melynek incidenciája 21-szer magasabb az intubált betegekben, mint azoknál, akiknek nem volt szüksége mesterséges légút fenntartásra (23,24,69,112,114). A pneumónia nagyon gyakran műtét utáni szövődmenyként jelentkezik (47,124), akár megelőző terhelő tüdőgyógyászati betegség nélkül is (135), de az aspiráció rizikója idősebb betegekben egyértelműen magasabb (107,111). Emellett a rizikófaktorok közé sorolható az obesitás, korábbi kórházi bennfekvések, a dohányzás, krónikus obstruktív tüdőbetegség, a műtét és anesztézia típusa és időtartama és a nasogastricus szonda (47). A szájüregi baktériumok aspirációja a kórházi kezelés során kialakult pneumónia egyik legfontosabb etiológiai faktora (28,96), így a szájhigiéné és parodontológiai státusz szerepe is előtérbe került, hiszen a parodontológiai státusz nagymértékben befolyásolja a szájüreg bakteriális flóráját, és a rossz szájhigiéné növeli a légúti infekciók kialakulásának az esélyét (27,62,126,127,128).

Jelen vizsgálatainkat idegsebészeti betegek esetében végeztük, mely a hasüregi műtétekkel szemben az enterogén baktériumok szempontjából „tisztá” műtétnek számít (139), ezért az idegsebészeti betegek alkalmasak szájüregi és felső légúti enterogén baktériumok posztoperatív pneumóniában betöltött szerepének vizsgálatára.

A perioperatív profilaxisra adott antibiotikum megválasztását a műtéti beavatkozás típusa is jelentősen befolyásolja (83,115). Aszeptikus (tisztá) műtétek esetében (pl. idegsebészeti gerinc- vagy koponyaműtét) Gram-pozitív kórokozókat kell elsősorban figyelembe venni, így a cefazolin, cefuroxim és cefamandol egyaránt megfelelő választás lehet (4,33,36,59,64,78). A Debreceni Egyetem Idegsebészeti Klinikáján is rutin műtétekhez leggyakrabban a cefazolint alkalmazzák, hiszen gazdaságos volta mellett jó farmakokinetikai paraméterei, a Gram-pozitív patogének elleni hatékonysága – beleértve a staphylococcusokat is (138) valamint több Gram-negatív baktériummal szembeni hasonlóan jó effektivitása (49,77,79,102) messzemenően előnyére szolgálnak. Nagyobb megterhelést jelentő hosszabb műtétek esetén azonban egyedi elbírálás alapján cefuroxim vagy cefamandol is adható, melyek szélesebb hatásspektruma nagyobb védettséget jelent (57,61,136). Általános tapasztalat, hogy az egyszeri, intravénás, műtét előtt közvetlenül beadott antibiotikum profilaxis költségigénye elfogadható, mellékhatásai elhanyagolhatóak, a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának veszélye pedig minimális (138).

A szájüregi baktériumflóra posztoperatív aspirációjának veszélye idegsebészeti beavatkozások során különösen magas. A hosszú műtétek alatt a garatban és a tubus mandzsettája fölött felgyűlt nyálát ébresztéskor az extubálás során leszívják; de ezt a gyakorlatban nem mindig sikerül maradéktalanul végrehajtani. Az idegsebészeti betegek tudatállapota sokszor rosszabb a vártnál, és az esetleg komatózus betegeknél az aspiráció

veszélye az átlagost messze meghaladja, hiszen a betegek garat- és köhögési reflexe is renyhe lehet vagy teljesen hiányzik. Emellett a pneumónia kialakulásának valószínűségét az idegsebészeti műtét utáni gyakran tartós intubáció és a hosszú posztoperatív immobilizációs időszak szintén növeli (102,117). Mivel a patogén orális flóra aspirációja fokozza a pneumónia kialakulásának esélyét, magas rizikó csoportba tartozó betegek esetében az antibiotikumos profilaxis jelentősége felértékelődik (39,82,83).

Vizsgálataink során első lépésben a profilaktikus céllal adott cefazolin, cefuroxim és cefamandol hatékonyságát kívántuk megállapítani az orális patogén bakteriális flórára, melyet a szérumban és a nyálban elért aktuális effektív gyógyszer-koncentrációkkal jellemeztünk. A közvetlenül műtét előtt egy alkalommal beadott intravénás antibiotikum ébresztéskor levett szérummintákban meghatározott koncentrációi azt igazolták, hogy a releváns betegek nyálából kitenyésztett baktérium törzsekkel szemben hatásosak, mivel a cefazolin esetében a 21 baktériumból csak három MIC értéke haladta meg az aktuális szérumbeli gyógyszer-koncentrációt (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* és *Pseudomonas aeruginosa*). Ezek az adatok nem meglepőek, hiszen jól ismert, hogy mindhárom species természetes rezisztenciával rendelkezik az első generációs cefalosporinokkal szemben. A cefuroximet kapott betegek esetében a nyálból 20 féle baktérium tenyésztett ki, melyből a cefuroxim a MIC értékek alapján a szérumban csak kettőre bizonyult hatástalannak (*Citrobacter freundii* és *Pseudomonas aeruginosa*). Ezek közül a pseudomonasok intrinsic rezisztenciával rendelkeznek a második generációs cefalosporinokkal szemben. A cefamandol esetében 24 különböző baktériumot tudtunk a betegek nyálából izolálni, melyek közül négynek a MIC értékei meghaladták a kapilláris elektroforézissel meghatározott szérumban elért gyógyszer-szintet (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* és *Pseudomonas aeruginosa*). A műtét végén, extubáláskor a tubus mandzsettája fölött a garatban

összegyűlt nyálban mért cefalosporin koncentráció azonban nagyon alacsonynak bizonyult; a cefazolin, cefuroxim és cefamandol nem érte el egyenként a megfelelő betegek nyálából kitenyésztett baktériumok MIC értékének 76.2%, 75% és 75%-át, így hatásuk nagyon csekélynek mondható az orális flóra posztoperatív pneumóniát előidézhető veszélyével szemben (3. táblázat)

Az intenzív terápiás osztályokon tartósan lélegeztetett betegek bronchopneumóniájának gyógyszeres kezelése a klinikusok számára mindig nagy kihívást jelentett (35,41,63,75). Az idegsebészeti intenzív terápiás osztályokon fekvő gyakran rossz tudatú betegek esetében a nagy számban jelentkező pulmonáris komplikációk szintén jelentősen csökkentik a gyógyulási kimenetelt (50,100). Különösen a nozokomiális fertőzések nehezítik meg az általában súlyos állapotú betegek kezelését, bár e téren is számos terápiás ajánlás született (13,20,30,93,139).

A cefalosporinok széles hatásspektrumának köszönhetően gyakran tartoznak a terápiára választott antibiotikumok közé, és a különböző generációjú készítmények összehasonlítására is születtek már klinikai tanulmányok (40,89,90,101). Többek között a cefuroxim (31,32,34,35,37,46,51,52), cefamandol (137) a ceftriaxon (72,106), a ceftazidim (40,133) és a cefepim (30) alkalmazása is hatékony kezelésnek bizonyult. Azonban a tartós gépi lélegeztetésre szoruló komatózus betegek nozokomiális fertőzés talaján kialakuló purulens bronchopneumóniája során keletkező nagy mennyiségű tracheo-bronchiális váladék a kórokozók számára táptalajul szolgálva a kezelést jelentősen megnehezíti. Annak vizsgálatára, hogy az intravénásan alkalmazott antibiotikum milyen arányban jelenik meg a hörgőváladékban, már eddig is történtek mérések (73,77,84,106,133). Jóllehet az esetek többségében sikerült antibiotikumot kimutatni a sputumban, a meghatározott gyógyszer szint azonban nem mindig érte el a kimutatott baktériumtörzsre jellemző MIC-értéket (31), illetve a

közölt értékek sokszor igen alacsony koncentrációt jelentettek (6,58,84), míg más szerzők megfelelő gyógyszerszinteket közöltek (7,40,97,133).

Tekintettel a nagyszámú eltérő adatra és a gennyes váladékból közvetlenül származó kevés mérési eredményre, további farmako-dinamikai vizsgálatokra lenne szükség. A specifikus antibiotikus terápia ellenére kialakuló nozokomiális pneumónia magas halálozási aránya és a hosszantartó kezelési periódusa felhívja a figyelmet az intravénásan adagolt gyógyszerek szintjének bronchus-váladékban történő ellenőrzésének jelentőségére. Ezt a hiányt némileg csökkentve, meghatároztuk a cefuroxim, cefamandol, ceftriaxon, ceftazidim és cefepim koncentrációját az antibiotikumos kezelés alatt a purulens hörgőváladékban.

Az általunk vizsgált antibiotikum szintek megegyeztek az irodalmi adatokkal, de egyedül a ceftriaxon koncentrációja (1.4 ± 1.2 mg/l) haladta meg a hörgőváladékban a legalacsonyabb, kimutatható koncentrációs értéket (0.5 mg/l), míg a cefuroxim, cefamandol, ceftazidim és cefepim koncentrációja ez alatt maradt. Ezek ismeretében nem meglepő, hogy a hörgőváladékban elért antibiotikum-koncentráció nagyrészt alatta maradt a kitenyészett baktériumok cefalosporinokra vonatkozó MIC értékeinek (4. és 5. táblázat).

Harmadik vizsgálatunkban a parodontológiai státusz jelentőségét és a preoperative cefazolin profilaxis effektivitását vizsgáltuk a posztoperatív pneumónia vonatkozásában 60 évnél idősebb agyműtéten átesett betegeknél.

Habár a szájhigiénia becslésére már számos módszert leírtak (14,108), ezek megbízhatósági és érvényességi problémájával is számolnunk kell (116). A parodontális problémák kiterjedésének mérésére jelenleg alkalmazható módszerek: klinikai és radiológiai diagnosztikai módszerek (a nyelven elhelyezkedő lepedék egyszerű vizuális becslése (1), a kézi eszközök (parodontális szonda) használata) (6); bonyolult mikrobiológiai tenyésztések és kifinomult molekuláris biológiai technikák (86). A posztoperatív pneumónia szempontjából

rizikó csoportba tartozó betegek pontos meghatározásához e vizsgáló módszerek gyakorlati alkalmazása mellett további becslési módszerek kidolgozása válik szükségessé. Jelen vizsgálatainkban egy mennyiségi pontszámbecslést alkalmaztunk az általánosan elfogadott vizuális és kézi parodontális szonda használatát követően (6). Az általunk megállapított elváltozások a következők voltak: fogkő; krónikus fogínygyulladás; enyhe-, közepes- és súlyos fogágybetegség, melyekhez 3-7-ig súlyosságuknak megfelelően pontszámokat rendeltünk. Az „összbetegség-pont”-ot az adott betegben előforduló elváltozásokhoz rendelt pontszámok összege adta, míg a „súlyossági-pont” az egyszerre jelenlévő elváltozások számát jelentette. Ezen pontszámok alapján a betegeket két csoportra osztottuk: „alacsony” és „magas” rizikójú betegek csoportja. A posztoperatív pneumónia relatív kockázata szignifikánsan magasabbnak bizonyult a magas parodontális rizikófaktorú csoportban, mint az alacsony parodontális rizikófaktorral jellemezhető csoportban. Ráadásul az általunk használt parodontális pontszám-értékekkel/rendszerrel egy igen egyszerűen és gyorsan felállítható valóság-hű becslést adhatunk.

Figyelembe véve azonban a kicsi esetszámot, további nagyobb klinikai vizsgálatokra lenne szükség az általunk használt pontszám-rendszer alkalmazásának érvényesítéséhez.

Eredményeink szerint a posztoperatív pneumóniában szenvedő betegek hörgőváladékából kitenyészett Gram-negatív baktériumok a műtét előtti fogászati vizsgálat során levett nyálban is kimutathatók voltak, mely etiológiai összefüggést bizonyít.

Nem volt számottevő összefüggés a kontroll és a pneumónia csoport esetében a nyálból kitenyészett baktériumfajok, ezek cefazolin-érzékenysége és a cefazolin szérumban illetve nyálban meghatározott koncentrációjában. Mindez megerősíti azt a már korábban megállapított felismerést, miszerint a posztoperatív pneumónia kialakulása döntően nem a baktériumok típusától, hanem az aspirált baktériumok mennyiségétől függ (70,71) és jelen tanulmány szintén igazolni tudta, hogy a parodontológiai betegségek által felszaporodott

szájüregi baktériumflóra a posztoperatív pneumónia szempontjából rizikófaktornak minősíthető.

Az antibiotikumok aktuális koncentrációjának direkt ellenőrzésére ma még nem számít rutin klinikai feladatnak. Számos korábbi vizsgálat számolt be az antibiotikumok különböző testnedvekbe történő eltérő penetrációs képességéről. Havard és munkatársai (1980) a cefuroxim alacsony koncentrációját mérték nyálban (0.6 mg/l) (60), amíg Bassetti és munkatársai (1991) nem tudták kimutatni az 1g egyszeri intravénásan vagy intramuszkulárisan beadott ceftriaxont a nyálban (13). Más szerzők a cefuroxime és ceftriaxon alacsony koncentrációját állapították meg a bronchus-váladékban (90), de nagyon kevés irodalmi adat áll rendelkezésünkre a cefalosporinok nyálban vagy más váladékokban és szervekben, mint például az intervertebrális porckorongban elért szintjéről (32,97).

Jelen vizsgálatainkban a kapilláris elektroforézist alkalmaztuk az antibiotikum koncentrációk mérésére, ami az analitikai vizsgálatok gazdaságos, egyszerű és megbízható módszere, de klinikai gyakorlatban biológiai humán minták rutinszerű meghatározására még nem alkalmazták. Mivel a méréshez nagyon kis mennyiségű minta szükséges, a klinikusok számára is kedvező lehetőséget nyújt az aktuális antibiotikum koncentráció megállapításához. Vizsgálataink során az analitikai kémiai kutatásokhoz kifejlesztett mérőmódszer klinikai felhasználhatóságát teszteltük, hiszen az aktuális antibiotikum szint követése adott betegnél az egyéni antibiotikum terápia kialakítását jelentős mértékben elősegítheti. Jelen klinikai tapasztalataink és a kiegészítő validálási kísérletek alapján (5), a kapilláris elektroforézis humán mintákból történő gyógyszer szint meghatározásra való felhasználása klinikai rutinszerű körülmények között is maradéktalanul megvalósítható volt. Ezek alapján a módszer orvosi rutinszerű alkalmazásának jövőbeni térhódítása prognosztizálható.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az bakteriális pneumónia az egyik leggyakoribb felnőttkori fertőző betegség, mely statisztikai adatok alapján morbiditás és mortalitás tekintetében is élen jár. Nem véletlen tehát, hogy az invazív terápiás beavatkozások során rutinszerűvé vált a profilaktikus antibiotikumok használata. Sebészi kezelések kapcsán leginkább a cefalosporinok terjedtek el, melyek azonban a posztoperatív pneumóniák kezelésében is komoly szereppel bírnak.

Vizsgálataink során a preoperatív, profilaktikus célból adott cefazolin, cefuroxim és cefamandol posztoperatív pneumónia szempontjából nagy jelentőségű szájüregi baktériumflórával szembeni hatékonyságát elemeztük a pneumóniát tekintve magas rizikójú populációt képviselő idegsebészeti betegek körében. Emellett vizsgáltuk a cefuroxim, cefamandol, ceftriaxon, ceftazidim és cefepim hörgőváladékból kitenyészett baktériumokra vonatkozó hatékonyságát nozokomiális purulens bronchopneumónia esetében.

A cefazolin, cefuroxim és cefamandol a nyálban kifejezetten alacsony koncentrációt ért el, amely a kitenyészett baktériumok döntő többségére számottevő hatással nincs, így a patogén orális flóra posztoperatív pneumóniát előidéző szerepét illetően preventív hatásukat eredményeink nem igazolták.

A purulens bronchopneumónia esetében a tenyésztés alapján választott antibiotikus kezelés nem hozza meg mindig kellő időben a várt javulást. Eredményeink alapján ennek egyik fő oka az antibiotikum hörgőváladékba történő igen kismértékű penetrációjában keresendő. Egyedül a ceftriaxon koncentrációja (1.4 ± 1.2 mg/l) haladta meg a hörgőváladékban a legalacsonyabb, kimutatható koncentrációs értéket (0.5 mg/l), míg a cefuroxim, cefamandol, ceftazidim és cefepim koncentrációja ez alatt maradt.

Megfigyeléseink alapján az posztoperatív pneumónia szempontjából magas rizikójú betegcsoportokban a preoperatív lokális orális antiszeptikumok alkalmazásának lehetősége merül fel, míg purulens bronchopneumóniában a célzott antibiotikum terápia kiegészítéseként az expektorálást elősegítő ápolási technikák jelentősége látszik felértékelődni. Mindez hozzájárul ahhoz, hogy a jövőben az egymást súlyosbító és időben parallel lefutású betegségek együttes, komplex és individuális kezelési terve jelenthesse a korszerű betegellátás alapját, melynek megvalósítása magas rizikójú betegcsoportokban elsősorban a klinikai centrumok felelősségteljes feladata lehet.

Megállapítások és következtetések

Az antibiotikumok szervezeten belüli aktuális koncentrációjának direkt ellenőrzése ma még nem számít klinikai gyakorlatnak. Korábbi elemzések azonban már felhívták a figyelmet arra, hogy a különböző testnedvekben vagy szervekben (pl. nyál, hörgőváladék, intervertebrális porckorong) elért gyógyszer-koncentráció gyakran jelentősen alatta marad a szérumbeli értéknek, és így számos esetben hatástalannak bizonyul (6,31,58,84). Különösen fontos ez a megfigyelés abban az esetben, amikor a bakteriális kórkép éppen a testváladékok közvetítésével alakul ki. Ennek a problémának az elemzésére végzett vizsgálataink eredményeképpen a következő megállapításokra és következtetésekre jutottunk:

1. A preoperatív, profilaktikus célból adott intravénás cefazolin, cefuroxim és cefamandol szérumbeli gyógyszer-szintje megfelelő koncentrációt, azaz szisztémás védettséget biztosított a műtét egész ideje alatt az általunk vizsgált komatózus betegek nyálából kitenyészett baktériumok nagy többségével szemben. Ezeknek a baktériumokra a véráramba kerülése esetén tehát a preventív hatás a teljes műtét ideje alatt fennállt.
2. A cefazolin, cefuroxim és cefamandol azonban a nyálban kifejezetten alacsony koncentrációt ért el, amely a kitenyészett baktériumok döntő többségére számottevő hatással nem volt, így a patogén orális flóra posztoperatív pneumóniát előidéző szerepét illetően preventív hatásuk nem igazolódott.
3. A purulens bronchopneumónia esetében a betegek hörgőrendszerében pangó bőséges tracheo-bronchiális váladék tenyésztési vizsgálatai igen gazdag baktériumflórát eredményezhetnek. A tenyésztés alapján választott antibiotikumos kezelés mégsem hozza meg mindig kellő időben a várt javulást. Eredményeink alapján ennek egyik fő okát az antibiotikum – jelen esetben öt különböző cefalosporin (cefuroxim, cefamandol, ceftazidim, ceftriaxon és cefepim) – hörgőváladékba történő igen kismértékű penetrációjában látjuk. Egyedül a ceftriaxon koncentrációja (1.4 ± 1.2 mg/l) haladta meg a hörgőváladékban a legalacsonyabb, kimutatható koncentrációs értéket (0.5 mg/l), míg a cefuroxim, cefamandol, ceftazidim és cefepim koncentrációja ez alatt maradt.

4. A hörgőváladékból kitenyészett baktériumok cefalosporinokra vonatkozó MIC értékei döntő többségében meghaladták a sputumban detektált aktuális antibiotikum-koncentrációt. Ezért az egyébként effektív antibiotikumok hiába eliminálják az intraparenchymális kórokozókat, a hörgőrendszerben pangó váladékban bőségesen jelenlévő baktériumok a gyógyszer elhagyását követően a környező szöveteket újra és újra kolonizálni képesek. Ezek alapján az expektorálást elősegítő ápolási technikák jelentősége határozottan felértékelődni látszik.
5. Mivel a pneumóniás betegek hörgőváladékából kitenyészett baktériumok a preoperatív nyálmintában is megtalálhatók voltak, korábbi megfigyeléseinket – miszerint a cefazolin profilaxis hatékonysága a nyálflóra posztoperatív pneumóniát előidéző szerepére nézve erősen kétséges – betegkövetéses adatelemzéssel is igazolni tudtuk.
6. A parodontológiai betegségek magas rizikójú betegcsoportokban (mint pl. idős kor, agydaganatműtét, stb.) szignifikánsan fokozzák az posztoperatív pneumónia előfordulásának valószínűségét. Ezek alapján a posztoperatív pulmonális infektív szövődmények redukálása érdekében az érintett betegpopuláció elektív műtét előtti fogászati (parodontológiai) vizsgálata és szükség esetén kezelése javasolható.
7. Jelen vizsgálatok során az antibiotikum-koncentráció meghatározására használt kapilláris elektroforézis költségkímélő, gyors és megbízható módszernek bizonyult, melynek a betegellátás során is kivitelezhető alkalmazása individuális kezelési terv felállítását teheti lehetővé.

8. IRODALOMJEGYZÉK

8.1. Az értekezésben szereplő hivatkozások

1. Abe S, Ishihara K, Adachi M, et al: Tongue-coating as risk indicator for aspiration pneumonia in edentate elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:267-275.
2. Adachi M, Ishihara K, Abe S, et al: Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:191-195.
3. Allewelt M, Schüler P, Bölcskei PL et al: Ampicillin + sulbactam vs. Clindamycin ± cephalosporin for the treatment of aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:163-170.
4. Alleyne CH, Hassan M, Zabramski JM: The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurg* 2000; 47:1124-1127.
5. Andrasi M, Gaspar A, Klekner A: Analysis of cephalosporins in bronchial secretions by capillary electrophoresis after simple pretreatment. *J Chromatogr B Analyt Technol* 2007; 846:355-358.
6. Arai C, Suzuki T: Studies on penetration of cefepime into respiratory tract using broncho-alveolar lavage and sputum. *Jpn. J. Antibiot.* 1997;50:887-96.
7. Arguedas AG, Stutman HR, Zaleska M et al: Cefepime. Pharmacokinetics and clinical response in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1992;146: 797-802.
8. Armitage GC: Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol* 2003;74:1237-1247.
9. Azarpazhooh A, Leake J L: Systematic Review of the Association Between Respiratory Diseases and Oral Health. *J Periodontol* 2006;77:1465-1482.
10. Bagramian RA, Heller, R.P: Dental health assessment of a population of nursing home residents. *J Gerontol* 1977;32:168-174.
11. Bágyi K, Klekner Á, Hutóczki G, Márton I: A szájüregi baktériumok szerepe az aspirációs pneumónia patogenezisében . Irodalmi összefoglalás. *Fogorv Szle* 2006;5:205-212.
12. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP et al: Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1986;146:868-71.

13. Bassetti D, Cruciani M, Solbiati M et al: Comparative efficacy of ceftriaxone versus ceftazidime in the treatment of nosocomial lower respiratory tract infections. *Chemotherapy* 1991;37:371-5.
14. Beck S: Impact of a systematic oral care protocol on stomatitis after chemotherapy. *Cancer Nurs* 1979;2:185-199.
15. Brook I: Aspiration Pneumonia. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2001;3:179-192.
16. Bryan CS, Reynolds KL: Bacteremic nosocomial pneumonia: analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:668-71.
17. CDC: Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR Recomm Rep*. 1997; 46:1-79.
18. CDC: Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care facilities, 1994. *MMWR* 1994; 43 (No. RR-13).
19. CDC-Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (1994): Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/pneumonia>
20. Celik S: A. Nosocomial infections in neurosurgery intensive care units. *J. Clin. Nurs*. 2004;13:741-7.
21. Chang YL, Chou MH, Lin MF et al: Determination and pharmacokinetic study of unbound cefepime in rat bile by liquid chromatography with on-line microdialysis. *J. Chromatogr. A* 2001;914:77-82.
22. Chastre J, Fagon JY, Soler P et al: Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. *Am J Med* 1988; 85:499-506.
23. Chastre J, Fagon JY: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2007;356:1469
24. Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
25. Chastre J, Viau F, Brun P et al: Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:924-9.
26. Chen AC, Liu CC, Yao WJ et al: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with chest wall and subphrenic abscess. *Scan J Infect Dis* 1995; 27:289-290.

27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth informational supplement: Approved Standard M7-A6. CLSI, Wayne, PA, US, 2005.
28. Cook SP, Lawless S, Mandell GA et al: The use of the salivagram in the evaluation of severe and chronic aspiration. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997; 41:353-61.
29. Cox SK, Burnette JD, Huss PT and Frazier D: Determination of cefoxitin in serum and tissue. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 1998; 705:145–148.
30. Cunha BA: Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med. Clin. North. Am.* 2001;85:79-114.
31. Davies BI, Maesen FP and Teengs JP: Cefuroxime axetil in acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Infection* 1987;15:253-6.
32. d'Esquivan T and Guery B: Prevention and treatment of aspiration pneumonia in intensive care units. *Treat. Respir. Med.* 2005;4:317-24.
33. DiPiro JT, May JR: Use of cephalosporins with enhanced anti-anaerobic activity for treatment and prevention of anaerobic and mixed infections. *Clin Pharm* 1988;7:285-302.
34. Donowitz GR. and Mandell GL: Acute pneumonia. In: Mandell GL, Douglas RG, and Bennett JE (ed.), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, New York 1990; p. 540-555
35. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851-8.
36. Edwards MS, Baker CJ, Butler KM et al: Penetration of cefuroxime into ventricular fluid in cerebrospinal fluid shunt infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1108-1110.
37. Ehrlich M., Daschner FD and Kummerer K: Rapid antibiotic drug monitoring: meropenem and ceftazidime determination in serum and bronchial secretions by high-performance liquid chromatography-integrated sample preparation. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 2001;751:357-63.
38. El-Shaboury SR, Saleh GA, Mohamed FA, Rageh AH: Analysis of cephalosporin antibiotics. *J Pharm Biomed Anal.* 2007;45:1-19.
39. Erman T, Demirhindi H, Gocer AI et al: Risk factors for surgical site infections in neurosurgery patients with antibiotic prophylaxis. *Surg Neurol* 2005;63:107-12.

40. Erttmann M., Ullmann U and Koch EM: Results of a clinical and pharmacokinetic study of ceftazidime in patients with postoperative pneumonia on assisted ventilation. *J. Hosp. Infect.* 1990;15:55-9.
41. Fabian TC: Empiric therapy for pneumonia in the surgical intensive care unit. *Am. J. Surg.* 2000;179:18-23.
42. Fagon JY, Chastre J, Domart Y et al.: Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:877-84.
43. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al: Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:110-6.
44. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
45. Fiddian-Green R, Baker S: Nosocomial pneumonia in the critically ill : Product of aspiration or translocation ? *Crit Care Med* 1991;19:763-769.
46. Finegold SM: Aspiration pneumonia. *Rev. Infect. Dis.* 1991;13:737-742.
47. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA: Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. *Am J Med* 2002;112:219-225.
48. Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H et al: Colonisation of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:301-308.
49. Fraser RD, Osti OL, Vernon-Roberts B: Iatrogenic discitis: the role of intravenous antibiotics in prevention and treatment. An experimental study. *Spine* 1989;14:1025-1032.
50. Friedman JA., Pichelmann MA, Piepgras DG at al: Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1025-31.
51. Gaspar A., Andrasi M, and Kardos S: Application of capillary zone electrophoresis in analysis and stability study of cephalosporins. *J. Chromatogr. B.* 2002;775:239-246.
52. Gaspar A., Kardos S, Andrási M, Klekner A: Direct determination of cephalosporins in clinical samples using capillary electrophoresis. *Chromatographia* 2002;54:109-115.
53. Gera I, Gorzó I: A fogágybetegség mikrobiológiája. In: Gera I: Parodontológia; Semmelweis Kiadó; 2005;53-66.

54. Gibbons RJ, Hay Di, Childs WC, Davis G: Role of cryptic receptors (criptitopes) in bacterial adhesion to oral surfaces. *Arch Oral Biol* 1990; 35 (suppl):107S-114S.
55. Görög S: *Spektrofotometriás gyógyszeranalízis*, Akadémia Könyvkiadó, Budapest, 1993.
56. Hamilton-Miller JM: Sir Edward Abraham's contribution to the development of the cephalosporins: a reassessment *Int J Antimicrob Agents*. 2000;3:179-84
57. Hammond CJ, Gill J, Peto TE et al: Investigation of prevalence of MRSA in referrals to neurosurgery: implications for antibiotic prophylaxis. *Br J Neurosurg* 2002;16:550-4.
58. Harvard School of Public Health: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Boston, Massachusetts, US, *Lancet* 1997;349:1269-1276.
59. Hattori T, Kobayashi H, Uno T: Study on the penetration of ceftriaxone into cerebrospinal fluid. *Jpn J Antibiot* 1996;49:813-817.
60. Havard CW, Bax RP, Samanta TC et al: Sputum and blood concentrations of cefuroxime in lower respiratory tract infection. *Thorax* 1980;35:379-83.
61. Hayes C, Sparrow D, Cohen M et al: Periodontal disease and pulmonary function: the VA longitudinal study. *Ann Periodontal* 1998;3:257-261.
62. Higuchi JH, Coalson JJ, Johanson WG: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia in primates: usefulness of the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:53-7.
63. Hoffken G, Niederman MS: Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002;122:2183-96.
64. Holloway KL, Smith KW, Wilberger JE et al: Antibiotic prophylaxis during clean neurosurgery: a large, multicenter study using cefuroxime. *Clin Ther* 1996;18:84-94.
65. Honda S, Taga A, Kakehi K et al: Determination of cefixime and its metabolites by high-performance capillary electrophoresis. *J. Chromatogr.* 1992;590:364–368.
66. Horan TC, White JW, Jarvis WR et al: Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR* 1986; 35(No. 1SS):17SS-29SS.
67. Hunter JD: Ventilator associated pneumonia. *Postgrad Med J* 2006;82:172-178.
68. Inglis TJ, Sherratt MJ, Sproat LJ et al: Gastroduodenal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *Lancet* 1993;341:911-913.
69. Inglis TJ, Sproat LJ, Sherratt MJ et al: Gastroduodenal dysfunction as a cause of gastric bacterial overgrowth in patients undergoing mechanical ventilation of the lungs. *Br J Anaesth* 1992;68:499-502.

70. Ishioka S, Yamakido H, Inyaku K et al: Clinical and pharmacokinetics studies of ceftriaxone upon 2g once daily administration in respiratory tract infections. *Jpn. J. Antibiot.*1991;44:605-13.
71. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al: Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):185S-91S.
72. Jimenez P, Torres A, Rodriguez-Roisin R et al: Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989;17:882-5.
73. Johnson JL, Hirsch CS: Aspiration pneumonia. Recognizing and managing a potentially growing disorder. *Postgrad. Med.* 2003;113:99-102.
74. Kiyak HA, Grayston MN, Crinean CL: Oral health problems and needs of nursing home residents. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:49-52.
75. Klekner A, Gaspar A, Kardos S et al: Cefazolin prophylaxis in neurosurgery monitored by capillary electrophoresis. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:249-254.
76. Knoll J: *Gyógyszertan. Medicina, Budapest*; 1990:749.
77. Kodama Y, Sakata K, Fujiwara M et al: Study on penetration of cefotiam into the cerebrospinal fluid. *Jpn J Antibiot* 1984;37:1757-1762.
78. Kollef MH, Sherman G, Ward S et al.: Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74.
79. Kónya J, D. Tóth F: *Fogorvosi mikrobiológia I.; DE Egyetemi jegyzet*; 2005;111-145.
80. Korinek AM, Golmard JL, Elcheick A et al: Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg* 2005;19:155-62.
81. Kraus DH, Gonen M, Mener D et al: A standardized regimen of antibiotics prevents infectious complications in skull base surgery. *Laryngoscope* 2005;115:1347-1357.
82. Kuwabara M., Sasaki H, Fukuhara H et al: Clinical studies and sputum levels of ceftriaxone once daily administration in respiratory tract infection. *Jpn. J. Antibiot .* 1989;42:921-9.
83. Lang NP, Brec MC: Chlorhexidine gluconate - An agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *J Periodont Res* 1986; 21(suppl 16):74-89.
84. Ledder RG, Gilbert P, Huws SA, et al: Molecular analysis of the subgingival microbiota in health and disease. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73:516-523.

85. Levison ME: Pneumonia, including necrotizing pulmonary infections (Lung abscess). In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York : McGraw-Hill; 1994:1184-1191.
86. Liang D, Chow D and White C: High-performance liquid chromatographic assay of cefazolin in rat tissues. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.* 1994;656:460–465.
87. Lin JC, Yeh KM, Peng MY, Chang FY: Efficacy of cefepime versus ceftazidime in the treatment of adult pneumonia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2001;34:131.
88. Maesen FP, Davies BI, Teengs JP: Ceftriaxone in acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984;14:653-60.
89. Magyar P, Hutás I, Vastag E: *Pulmonológia. Medicina*, 1998; 279-307.
90. Magyar-Vastag: *Légzőszervi betegségek*. Budapest; 1999;199-200.
91. Mangi RJ, Peccerillo KM, Ryan J et al: Cefoperazone versus ceftriaxone monotherapy of nosocomial pneumonia. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1992;15:441-7.
92. Marik PE, Careau P: The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999;115:178-183.
93. Marik PE: Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia. *N Eng J Med* 2001; Vol. 344, No. 9.
94. Marrie TJ, Blanchard W: A comparison of nursing home-acquired pneumonia patients with patients with community-acquired pneumonia and nursing home patients without pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:50-55.
95. Martini N, Agostini M, Barlocco MG et al: Serum and sputum concentrations of azlocillin, cefoperazone and ceftazidime in patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Hosp. Pharm.* 1984;9:303-9.
96. Megran GW, Chow AW: Bacterial aspiration and anaerobic pleuro-pulmonary infections. In. Sande MA, Hudson LD, Root RK, eds. *Respiratory Infections*. New York: Churchill Livingstone; 1986:269-292.
97. Meguro K, Yamagauchi S, Doi C et al: Prevention of respiratory infections in elderly bed-bound nursing home patients. *Tohoku J Exp Med* 1992;167:135-142.
98. Meng. J, Xie W, Wu AH et al: Pathogens and drug resistance of nosocomial pneumonia after intracranial surgery. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004;29:435-7.
99. Moore TD, Bechtel TP, Ayers LW: Effect of multidose therapy on cerebrospinal fluid penetration of cefazolin. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1496-1499.
100. Morgan AS, Mackay LE: Causes and complications associated with swallowing disorders in traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 1999;14:454-461.

101. Mrestani Y, Neubert R, Schiewe J, Hartl A: Application of capillary zone electrophoresis in cephalosporin analysis. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997;690:321-6.
102. Mylotte JM, Goodnough S, Naughton BJ: Pneumonia versus aspiration pneumonitis in nursing home residents: diagnosis and management. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:17-23.
103. Nishi H, Tsumagari N, Kakimoto T: Separation of beta-lactam antibiotics by micellar electrokinetic chromatography. *J Chromatogr.* 1989;477:259-70.
104. Nonikov VE, Konstantinova TD, Makarova Ovet et al: Ceftriaxone (Rocefin) in the treatment of bronchopulmonary infections. *Ter. Arkh.* 1997;69:84-8.
105. Osborne S, Gardner G, Gardner A et al: Using a monitored test to assess risk of aspiration in postoperative patients. *AORN J.* 2006;83:908-12.
106. Passos JY, Brand LM: Effects of agents used for oral hygiene. *Nurs Res* 1966; 15:196-202.
107. Pkuda K, Kimizuka R, Abe S et al: Involvement of Periodontopathic Anaerobes in Aspiration Pneumonia. *J Periodontol* 2005;76:2154-2160.
108. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al: Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-9.
109. Reddy MS, Murphy TF, Faden HS, Bernstein JM: Middleear mucin glycoprotein: purification and interaction with nontypable *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:175-180.
110. Rello J, Diaz E: Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31:2544-2551.
111. Rello J, Lorente C, Diaz E et al.: Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. *Chest* 2003; 124:2239-2243.
112. Rello J, Quintana E, Ausina V et al: Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100:439-44.
113. Riley LH: Prophylactic antibiotics for spine surgery: description of a regimen and its rationale. *J South Orthop Assoc* 1998;7:212-217.
114. Roberts J: Developing an oral assessment and intervention tool for older people: 3. *Br J Nurs* 2000;9:2073-2078.

115. Rosenstock C, Moller J, Hauberg A: Complaints related to respiratory events in anaesthesia and intensive care medicine from 1994 to 1998 in Denmark. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:53-8.
116. Rosseel MT, Peleman R, Van Hoorebeke H and Pauwels RA: Measurement of cefuroxime in human bronchoalveolar lavage fluid by high-performance liquid chromatography after solid-phase extraction. *J. Chromatogr.* 1997;689:438–441.
117. Rozgonyi F, Kónya J: *Orális mikrobiológia, immunitástan, diagnosztika és infekciókontroll.* Medicina Könyvkiadó Zrt; 2007;106.
118. Scannapieco FA, Mylotte JM: Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontal* 1996;67:1114-1122.
119. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM: Colonisation of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992;20:740-745.
120. Scannapieco FA: Role of oral bacteria in respiratory infection. *J Periodontol* 1999;70:793-802.
121. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91(suppl 3B):72S-5S.
122. Serejo LG, da Silva-Junior FP, Bastos JP et al. Risk factors for pulmonary complications after emergency abdominal surgery. *Respir Med* 2007;101:808-813.
123. Sumi Y, Miura H, Michiwaki Y et al: Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in dependent elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(2):119-124.
124. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE et al: Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:557-63.
125. Terpenning MS: The relationship between infections and chronic respiratory diseases: an overview. *Ann Periodontal* 2001;6:66-70.
126. The American Academy of Periodontology: Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases (position paper). *J Periodontal* 1998;69:841-850.
127. The Japanese Respiratory Society: Aspiration pneumonia: The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. *Respirology* 2004;9:S35-S37.
128. Torres A, Aznar R, Gatell JM et al: Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.

129. Torres A, Puig de la Bellacasa J, Rodriguez-Roisin R et al: Diagnostic value of telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia using the Metras catheter. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:117-20.
130. Varga I: *Tüdőgyógyászat Egyetemi Jegyzet* DE; 2004;197-225
131. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995; 274:639-644
132. Vinks AA, Brimicombe RW, Heijerman HG, Bakker W: Continuous infusion of ceftazidime in cystic fibrosis patients during home treatment: clinical outcome, microbiology and pharmacokinetics. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997;40:125-33.
133. Walters R, Rahmat R, Shimamura Y et al.: Prophylactic cephalosporins to prevent discitis in an ovine model. *Spine* 2006;31:391-6.
134. Warner MA, Warner ME, Weber JG: Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993;78:56-62.
135. Williams D, Perri DM, and Zervos MJ: Randomized comparative trial with ampicillin/sulbactam versus cefamandole in the therapy of community acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1994;13:293-8.
136. Wittmann DH, Condon RE: Prophylaxis of postoperative infections. *Infection* 1991;19:S337-344.
137. Wunderink RG: Nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005;2:440-4.
138. Yeh HH, Yang YH, Chou YW et al: Determination of ceftazidime in plasma and cerebrospinal fluid by micellar electrokinetic chromatography with direct sample injection. *Electrophoresis* 2005; 6:927-934.
139. Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T et al: Oral care and pneumonia. Oral Care Working Group. *Lancet* 1999;354:515.
140. Zambon JJ, Nakamura M, Slots J: Effect of periodontal therapy on salivary enzyme activity. *J Periodont Res* 1985;20:652-659.

8.2. Tudományos közlemények listája

A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

1. **Bagyi K**, Haczkú A, Márton I, Szabó J, Gáspár A, Andrási M, Varga I, Tóth J, Klekner A: Role of the pathogenic oral flora in postoperative pneumonia following brain surgery. BMC Infect Dis 2009 Jun 29; 9(1):104. **IF:2,540** (2008)
2. **Bagyi K**, Márton I, Szabó J, Andrási M, Gáspár A, Varga I, Bognár L, Klekner A: Efficacy of pre-operative cephalosporin prophylaxis in controlling pathogenic oral bacterial growth in comatose patients. J Med Microbiol 2008; 57:128-129. **IF:2,190** (2008)
3. **Bagyi K**, Klekner A, Hutoczki G, Marton I: The role of the oral flora in the pathogenesis of aspiration pneumonia. Fogorv Sz. 2006 Oct; 99(5):205-12. Hungarian
4. Klekner A, **Bagyi K**, Bognar L, Gaspar A, Andrasi M, Szabo J: Effectiveness of cephalosporins in the sputum of patients with nosocomial broncho-pneumonia. J Clin Microbiol 2006 Sep; 44(9):3418-21. **IF:3,445** (2006)

Egyéb közlemények:

1. Gaspar A, Juhasz P, **Bagyi K**: Application of capillary zone electrophoresis to the analysis and to a stability study of nitrite and nitrate in saliva. J Chromatogr A. 2005 Feb 18; 1065(2):327-31. **IF:3,190** (2005)
2. Radics T, Tar I, **Bagyi K**, Marton I: Prevalence of the various types of periapical lesions and the significance of histologic evaluation. Fogorv Sz. 2000 Apr; 93(4):108-14. Hungarian.
3. Tar I, **Bagyi K**, Radics T, Marton I: Screening of patients referred to our clinic for odontogenic focal diseases. Fogorv Sz. 1999 Oct; 92(10):295-300. Hungarian
4. Marton I, **Bagyi K**, Radics T, Kiss C: Pathogenesis of apical periodontitis and its effects on the body. Fogorv Sz. 1998 Aug-Sep; 91(8-9):269-74. Hungarian

Összesített IF : 11,271

Előadások és poszterek a tézis témájában:

1. **Bágyi K**, Klekner Á, Gáspár A, Andrási M, Szabó J, Márton I: A profilaktikusan alkalmazott cefazolin hatékonysága az orális flóra aspirációja esetén.
Az MFT és a MÉT LXXII. Vándorgyűlése, Debrecen, 2008. június 4-6.
2. **Bágyi K**, Klekner Á, Bognár L, Gáspár A, Andrási M, Szabó J, Márton I: A cefazolin profilaxis hatékonysága az orális flóra aspirációja esetén.
MFE Árkövy Vándorgyűlés, Debrecen, 2006.08.31-09.2.

Egyéb előadások és poszterek:

1. **Bágyi Kinga**: Lézerek a fogászatban.
IX. Fogászati Szaknapok, Debrecen, 2008.03.29
2. P Juhász, A Gáspár, **K Bágyi**: Determination of nitrite and nitrate in clinical samples using capillary electrophoresis.
VI. Summer School of CEEPUS H 76 network, Charles University, Prague, 2005.05.29-4.
3. **Bágyi K**, Martos R, Tar I, Radics T, Márton I: Az odontogén göcök szisztémás gyulladásos távolhatása
MFE Magyar Endodontiai Társaság és a Dento-Maxillo-Faciális-Radiológiai Szakosztály közös kongresszusa, Ráckeve, 2004.06.3-5.
4. **Bágyi K**, Martos R, Tar I, Radics T, Márton I: A fogászati göcök szerepe a szisztémás gyulladásos kórképek pathomechanizmusában.
Tudományos Továbbképző Konferencia, Szeged, 2004.04.23-24.
5. Martos R, Radics T, Tar I, **Bágyi K**, Márton I: A DOTE Stomatológiai Klinikáján az elmúlt 5 évben végzett göcszűrő vizsgálatok eredménye és tanulságai.
Az MFE Fogpótlástani Társaságának XIV., a Magyar Fogorvosok Implantológiai Társaságának IV., és a Magyar Paradontológiai Társaság XII. Kongresszusa, Debrecen, 2001.08.23-26.

6. Martos R, Radics T, Tar I, **Bágyi K**, Márton I: A DOTE Stomatológiai Klinikáján az elmúlt 5 évben végzett gócszűrő vizsgálatok eredménye és tanulságai.
Tudományos Továbbképző Konferencia, Szeged, 2001.05.4-5.
7. Tar I, Radics T, **Bágyi K**, Márton I: Feltételezeten góceredetű betegségek és a fogászati góccok összefüggéseinek vizsgálata. I. rész: első gócszűrő vizsgálatok eredményeinek összesítése.
MIT, Harkány, 1998.09.30
8. Tar I, Radics T, **Bágyi K**, Márton I: Gócfertőzések gyanúja miatt a DOTE Stomatológiai Klinikáján vizsgált betegek adatainak összesítése.
Magyar fogorvosok XV. Jubil. „Árkövy” Kongresszus, Budapest, 1998.08.25-29.
9. **Bágyi K**, Radics T, Redl P, Szilágyi Z, Póti S, Szilágyi Zs, Kovács Gy, Szakáll Sz, Márton I: Periapikális elváltozások szövettani értékelése.
Magyar fogorvosok XV. Jubileumi „Árkövy” Kongresszusa, Budapest, 1998.08.25-29.

9. TÁRGYSZAVAK

pneumónia

aspiráció

oropharyngeális váladék

profilaxis

cefalosporinok

orális flóra

kapilláris elektroforézis

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek **Dr. Szabó Judit docens Asszonynak** a munkámhoz nyújtott sokoldalú szakmai segítségéért.

Dr. Márton Ildikó Professzor Asszonynak köszönöm, hogy annak idején a figyelmemet a kutatás irányába fordítva ösztönzött a jelen disszertációt megalapozó cikkek megírására.

Külön köszönetet szeretnék mondani **Dr. Klekner Álmos adjunktus Úrnak**, hogy biztosította számomra a munkámhoz szükséges beteganyagot és klinikai háttérrel, valamint a cikkek megírásakor hasznos tanácsokkal látott el

Köszönöm **Dr. Gáspár Attilának és munkatársainak** a biológiai mintákban az antibiotikumok kapilláris zónaelektroforézissel történő kimutatásában nyújtott segítségüket.

Szerzőtársaimnak köszönöm a munkámhoz nyújtott szakmai segítségüket.

*Valamint szeretnék külön köszönetet mondani **családomnak** (férjemnek és két gyermekemnek; Hangának és Hunornak), amiért megértő türelemmel és szeretettel vettek körül annak ellenére, hogy annyiszor nélkülözniük kellett jelen kísérletek elvégzése, a cikkek és az értekezés megírása alatt. Az Ő segítségük és támogatásuk nélkül nem tartanék itt.*

11. FÜGGELÉK:

Angol nyelvű 1 oldalas összefoglaló

Cikk kivonatok

1. Klekner A, **Bagyi K**, Bognar L, Gaspar A, Andrasi M, Szabo J.
Effectiveness of cephalosporins in the sputum of patients with nosocomial bronchopneumonia.
J Clin Microbiol. 2006 Sep;44(9):3418-21. **IF:3,945**
2. **Bagyi K**, Klekner A, Hutoczki G, Marton I.
The role of the oral flora in the pathogenesis of aspiration pneumonia
Fogorv Sz. 2006 Oct;99(5):205-12. Review. Hungarian.
3. **Bagyi K**, Márton I Szabó J, Andrási M, Gáspár A, Varga I, Bognár L, Klekner A.
Efficacy of pre-operative cephalosporin prophylaxis in controlling pathogenic oral bacterial growth in comatose patients.
J Med Microbiol 2008; 57: 128-129 **IF:2,190**
4. **Bagyi K**, Haczku A, Márton I, Szabó J, Gáspár A, Andrási M, Varga I, Tóth J, Klekner A. Role of the pathogenic oral flora in postoperative pneumonia following brain surgery. BMC Infect Dis 2009 Jun 29; 9(1):104 **IF:2,540**