

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**AZ ABDOMINÁLIS KOMPARTMENTSZINDRÓMA KIALAKULÁSÁNAK,  
DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK VIZSGÁLATA**

**dr. Bodnár Zsolt**

**Témavezető: Prof. Dr. Sipka Sándor**



**DEBRECENI EGYETEM**

**Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola**

**Debrecen, 2017**

# **AZ ABDOMINÁLIS KOMPARTMENTSZINDRÓMA KIALAKULÁSÁNAK, DIAGNOSZTIKÁJÁNAK ÉS TERÁPIÁJÁNAK VIZSGÁLATA**

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

Írta: dr. Bodnár Zsolt, szakorvos

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája  
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Sipka Sándor, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Vereb György, az MTA doktora  
Dr. Sikorszki László, PhD

A doktori szigorlat időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Szemészeti Tanszék könyvtára  
2017. szeptember 6. 11 óra.

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Boros Mihály, az MTA doktora  
Dr. Nemes Balázs, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora  
tagok: Prof. Dr. Boros Mihály, az MTA doktora  
Prof. Dr. Vereb György, az MTA doktora  
Dr. Nemes Balázs, PhD  
Dr. Sikorszki László, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme,  
2017. szeptember 6. 13 óra.

## 1. BEVEZETÉS

Az emberi testet jól körülhatárolt rekeszek osztják kisebb-nagyobb egységekre. Ezen rekeszek, kompartmentek feladata a bennük elhelyezkedő szervek, szervrendszerek mechanikai védelme, egymástól történő elszeparálása. Szervezetünk egymástól jól elkülönülő terei a különböző izomrekeszek, a koponya, a gerinccsatorna, az orbita, a szívburok, a mell- és a hasüreg. A határoló falak szöveteinek rugalmassága (csont, izom, kötőszövet) erősen behatárolja a rekeszeken belül található szervek térfogat- vagy nyomásváltozásokkal szembeni toleranciáját. Tágabb értelemben véve a kompartmentoszindróma azokat a változásokat definiálja, melyek az adott rekeszen belül megemelkedett (fiziológiás körülmények között kisebb-nagyobb ingadozásoktól eltekintve állandó) nyomás és ezen emelkedett nyomás következtében kialakuló, csökkenő lokális vérkeringés kapcsán alakulnak ki. Az emelkedett nyomás káros hatásai közismertek és az orvosi irodalomban pontosan leírásra kerültek. Mindenki ismeri a koponyán belüli nyomásemelkedés következtében kialakuló beékelődéses szindrómákat, a mellüregen belüli kóros levegő- vagy folyadék felhalmozódás okozta légmell és hemothorax klinikai képét, csakúgy, mint a perikardiális tamponád fogalmát. Bár ezirányú megközelítésük nem rutinszerű, említésük során senki sem kérdőjelezi meg, hogy valamennyi esetben egy zárt rekeszen belüli valamilyen okból megemelkedett nyomás következtében kialakuló kompartmentoszindrómáról van szó. Említésekor azonnal a végtagi izomrekeszekre asszociálunk, holott a kompartmentoszindróma egy zárt térben, az azon belül fellépő nyomásemelkedés következtében kialakuló patofiziológiai változások összessége által kialakított klinikai képet jelent, függetlenül attól, hogy a határoló rekesz maga a koponya, a mellkas, a hasüreg, vagy éppen egy izomfascia képezte-e a zárt teret. Közös jellemzőjük, hogy gyors beavatkozás hiányában az adott rekeszen belül található szervek tartós és visszafordíthatatlan károsodása alakul ki. Amennyiben életfontos szerveket érintenek, a károsodások életveszélyesek, sőt halálhoz is vezethetnek.

A hasi kompartmentoszindróma (ACS = „abdominal compartment syndrome”) először traumás hasi sérülések kapcsán került leírásra, de előfordulása semmivel sem ritkább az általános sebészeti beteganyagban sem, annak ellenére, hogy az etiológia teljesen eltérő. Kron volt az első, aki bár magát a kifejezést még nem használta, 1984-ben leírta a kompartmentoszindrómát. Szintén Kron alkalmazta rutinszerűen a

húgyhólyag katéteren keresztüli hasüregi nyomásmérést, ami 1989-re általánosan is elterjedt, bár a módszer alapjait Oderbrecht már 100 évvel korábban leírta. Később számos kutatócsoport fejlesztette tovább a módszert (Iberti, Sugrue, Malbrain, Balogh). A hasi kompartmentszindróma mint "terminus technicus" megalkotása 1989-ben Fietsam és munkatársai nevéhez fűződik. Az ACS fénykorát az 1995-ben Schein és 1996-ban Burch által közölt két publikáció indította el.

Korábban csak a nemzetközi irodalomban volt fellelhető, de az elmúlt tíz évet hazai viszonylatban is nevezhetjük a hasi kompartmentszindróma dekádjának. A hazai irodalomban először 2000-ben az Orvosi Hetilapban megjelent, Kollár Lajos folyóiratreferátumában olvashattunk a kompartmentszindróma hasi változatáról. Nagyon fontos megemlíteni Balogh Zsoltnak a Szegedi Egyetemen végzett, nemzetközi szinten is elismert úttörő tevékenységét, mely megalapozta a hazai hasi kompartmentszindróma kutatást, melyet a budapesti (Záborszky és munkatársai, Honvédkórház) és a debreceni Kenézy Kórház munkacsoportja vitt tovább. A budapesti munkacsoport eredményeiről a Honvédorvos című katonatorvosi szakmai lap 2005-ben, majd 2007 és 2009-ben számolt be. Munkacsoportunk 2006-ban, Szentkereszty és munkatársai 2012-ben jelentettek meg összefoglaló közleményt a Magyar Sebészet hasábjain. Humán betegcsoporton megfigyelt, az emelkedett hasi nyomású állapotokban bekövetkező laboratóriumi, patofiziológiai eltérésekről beszámoló publikációink 2010-ben és 2011-ben jelentek meg (Langenbecks Archives of Surgery). 2014-ben az Orvosi Hetilapban publikáltuk azt az összefoglaló közleményünket, amely a hasi kompartmentszindróma kutatása területén tíz év alatt szerzett tapasztalatainkat ismerteti. 2015-ben szintén az Orvosi Hetilap oldalain jelent meg a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoportnak az akut hasnyálmirigy gyulladás bizonyítékon alapuló kezelési irányelveit összefoglaló, Magyarországon a maga nemében egyedülálló, nagy jelentőségű munkája.

Az ACS kiváltó faktorai között szerepel a hasnyálmirigy gyulladás, a retroperitoneum gyulladással járó folyamatok vagy bevérvése, a paralitikus ileusz, az aszcitesz, az extrém folyadékpótlás kiváltotta súlyos viscerális ödéma, a tompa hasi trauma, a hashártya gyulladása vagy akár a masszív transzfúzió is, azaz mindazon tényezők, amelyek a hasüregi nyomás (IAP = „intra-abdominal pressure”, fiziológiás körülmények között 5-10 Hgmm) hirtelen megemelkedéséhez, szervi vagy többszervi elégtelenséggel járó hasüregi magas nyomású állapothoz (IAH = „intra-abdominal hypertension”,  $IAP \geq 12$  Hgmm), majd beavatkozás nélkül hasi

kompartmentszindrómához ( $IAP \geq 20$  Hgmm, mely életfontos szerv vagy szervek elégtelenségével társul) vezetnek. Az ACS mortalitása a modern és gyors diagnosztika, az időben elvégzett korrekt sebészi beavatkozások ellenére is extrém magas (38-71%). Gyakorlatilag az összes életfontos szervrendszert érinti: kardiovaszkuláris, légző, vizeletkiválasztó és központi idegrendszert, valamint a zsigeri szerveket.

A diagnózis felállításának egyetlen lehetséges módja a hasüregi nyomás mérése, melynek általánosan elterjedt módja a húgyhólyagon keresztüli mérés. A módszer elvi alapja az a törvényszerűség, hogy amennyiben egy túlnyomó többségében folyadékot tartalmazó kompartment felszínére nyomást gyakorolunk, akkor a gyakorlatilag összenyomhatatlan folyadékra terhelődő nyomás változatlan értékkel tevődik át a kompartment minden pontjára. Ebből következik, hogy az IAP és a húgyhólyagon belüli nyomás szigorúan megegyezik. Amennyiben a hólyagot 50 ml fiziológiás sóval feltöltjük, majd az előzetesen felhelyezett katétert lezárjuk, a húgyhólyagban uralkodó nyomás áttevéődik a katéterre és azon át könnyedén mérhetővé válik egy katéterbe szűrt steril tű segítségével. Az eljárást Sugrue munkacsoportja egyszerűsítette a „T-lem” katéterbe helyezésével, melynek köszönhetően feleslegessé vált annak lezárása és megszűrése, jelentősen csökkentve ezáltal a méréshez társuló infekciók előfordulási arányát. A gyenge pontok áthidalásaként (munkaigényes, intermittáló) Balogh és munkacsoportja kifejlesztette és validálta a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerét (CIAPM = „continuous intra-abdominal pressure monitoring”). Módosításuknak köszönhetően kiküszöbölték a hólyag feltöltésének, a katéter lezárásának és tüvel történő megszűrésének procedúráját („Balogh-Sugrue technika”).

Az ACS kezelése szinte mindig sebészi dekompressziót jelent. A prevencióban, vagy egyedi, a konzervatív módszerekre jól reagáló ACS esetén nem sebészeti megoldásra is adódik lehetőség (lumenen belüli tartalom kiürítése, térfoglaló folyamat eltávolítása, hasfali tolerancia javítása, optimális folyadékterápia, szisztémás és regionális keringés optimalizálása). A sikert nagymértékben befolyásolja a konkrét eset etiológiája és a beteg általános állapota. Amennyiben  $IAP > 20$  Hgmm (és/vagy  $APP < 50$  Hgmm, ahol  $APP$  = „abdominal perfusion pressure” = hasi perfúziós nyomás ) és új szervi diszfunkció jelei mutatkoznak, az ACS nem reagál a konzervatív útra, a sebészi dekompresszió erősen mérlegelendő.

A dekompresszió elvégzésével sem tekinthetjük megoldottnak a problémát, továbbra is folytatni kell a konzervatív utat (korrekt gyógyszerelés, optimális folyadékterápia) az IAP állandó monitorozása mellett. 60 Hgmm feletti APP és 12 Hgmm alatti IAP az IAH

megoldódását jelenti. Amennyiben  $APP > 60$  Hgmm és  $IAP > 12$  Hgmm, továbbra is indokolt a konzervatív út, de  $APP < 60$  Hgmm esetén dekompresszió vagy a korábbi dekompresszió revíziója szükséges.

Az utóbbi évtizedekben kidolgozták, majd többszöri módosítást követően 2013-ban ismételten publikálták a konszenzus definíciókat, tökéletesítették a diagnosztikai módszert, forradalmasították és csúcstechnológiai szintre fejlesztették a terápiás lehetőségeket, viszont a patofiziológia teljes mélységében, tökéletes eszként való megfejtése még várat magára. Tudott dolog, hogy a jelenség alapja a különböző fiziológiai folyamatok emelkedett hasüregi nyomás által kiváltott, egymásra épülő láncreakciója, de a pontos mechanizmust még homály fedi. Az egyes szervek szintjén kialakuló funkciózavarokon felül kardinális szerepe van a sejtszinten zajló kórélettani folyamatoknak is, melyek közül a legfontosabb az emelkedett nyomás következtében kialakuló oxigénhiányos állapot és az általa generált jelentős adenzin szint emelkedés.

Mindezek ismeretében terveztük meg kísérleteinket, azok eredményeinek, valamint módszereinek esetleges gyakorlati, klinikai hasznosítása céljából.

## **2. CÉLKITŰZÉSEK**

1. Az előzőekben felsorolt, korábbi adatok ismeretében a munkáinkban vizsgálni kívántuk, hogy megvalósítható-e a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerének alkalmazása a napi gyakorlatban a debreceni Kenézy Kórház Általános Sebészeti Osztályán az emelkedett hasüregi nyomású állapotok, illetve az ACS diagnosztizálása érdekében. Az új technika bevezetésén túl célunk volt annak további tökéletesítése is.
2. Mérti kívántuk, hogy a hasüregi nyomás értékei mutatnak-e összefüggést a szérumban adenzin és IL-10 szintekkel.
3. Amennyiben igaznak bizonyul, hogy a magas hasüregi nyomás magas szérumban adenzin és IL-10 szinttel párosul, vizsgálni terveztük, hogy teofillin infúzióval

csökkenthető-e a szérum adenozin és IL-10 szintje, valamint megfigyelhető-e javulás az emelkedett hasüregi nyomás, valamint az ACS tekintetében.

4. Következtetéseket kívántunk levonni vizsgálatainkból a kompartmentoszindróma diagnosztikájának és terápiájának javítása érdekében az eddigi irodalmak áttekintése és új eredményeink összekapcsolása alapján.

### **3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

Vizsgálatainkat a debreceni Kenézy Kórház Általános Sebészeti, Belgyógyászati és Intenzív osztályain végeztük.

#### **3.1. A HAGYOMÁNYOS ÉS A FOLYAMATOS HASÜREGI NYOMÁSMÉRÉS MÓDSZEREINEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA**

##### **3.1.1. Hasüregi nyomásmérés összehasonlító vizsgálatának beteganyaga**

Az intermittáló (hagyományos technika) és a folyamatos hasüregi nyomásmérés módszereinek összehasonlítására tervezett vizsgálatunkat 20 hasnyálmirigy gyulladás miatt felvételre került betegen végeztük el. A betegek kiválasztása véletlenszerűen történt.

##### **3.1.2. Mérési módszer**

Minden beteg esetében hat óránként mindkét eljárással meghatároztuk a hasüregi nyomás értékét. A mérési hibák elkerülése érdekében a vizsgálatokat minden esetben ugyanaz a személy végezte. A mérések elkezdése előtt minden beteg beleegyezését adta hasüregi nyomásának mindkét módszerrel történő meghatározásához, melyet beleegyező nyilatkozat aláírásával tanúsítottak.

### **3.1.2.1. A hasüregi nyomás mérésének hagyományos (intermittáló) módszere**

Vizsgálatunkat megelőzően kórházunkban soha nem történt hasüregi nyomásmérés. Hazánkban is csak egy-két klinikai központban történtek sporadikus nyomás meghatározások, de protokollizált, rutin mérésekről sehol sem beszélhettünk. A kezdeti nyomásmérések kivitelezéséhez intermittáló méréseket végeztünk a Sugrue-technika szerint. Az eljárás egyszerű, bár időigényes, a személyzet gyakorlottságától függően 5-7 perc. A mérés elvégzése minden beteg esetében minimum napi négy alkalommal kötelező, azaz egyetlen beteg esetében is kb. félórás extra munkát igényel az ellátó személyzettől. A katéter feltöltése, össze- és szétcsatlakoztatásai extra fertőzési veszély forrásai. A mérési eredmények kizárólag az előre meghatározott mérési időpontok egyedi nyomásértékeiről tájékoztatnak. A betegek egyszerű hólyagkatétert (Foley ballon katéter, 16-20 Fr, latex vagy szilikon) viseltek. A mérés során a vizeletgyűjtő zsákot eltávolítottuk, majd a katéter lumenén keresztül 50 ml fiziológiás sóoldattal töltöttük fel a húgyhólyagot. Következő lépésként a katéter lumenét T-csap közbeiktatásával -vagy nélküle- közvetlenül a centrális vénás nyomás mérésére rendszeresített szetthez (B. BRAUN Medifix® Nyomásmérő skála) csatlakoztattuk. A skálás mérőszár zéró pontját a medioaxilláris vonalban, a "crista iliaca anterior superior"-nak megfelelően jelöltük ki. 1-2 perces várakozást követően, kilégzés végén az IAP értéke a skáláról H<sub>2</sub>Ocm egységben leolvasható volt. A leolvasott értékeket Hgmm-be kellett konvertálni (1 Hgmm = 1.36 H<sub>2</sub>Ocm). A mérés végeztével rendszerünket és a hólyagkatétert szétcsatlakoztattuk, majd utóbbit a vizeletgyűjtő zsákhoz kötöttük.

### **3.1.2.2. A folyamatos hasüregi nyomásmérés technikája**

A nemzetközi irodalomból ismertük meg a folyamatos hasüregi nyomásmérés technikáját. Az eljárást az azt kidolgozó ausztráliai munkacsoporttal (Prof. Dr. Balogh Zsolt) történt személyes konzultációk segítségével tökéletesítettük, továbbfejlesztettük és az osztályos protokoll kidolgozása, valamint a szakdolgozóknak tartott továbbképző előadást követően -az ország egyetlen intézményeként- a napi rutinba is bevezettük. Tekintettel a hasüregi nyomás napi szinten is oszcilláló jellegére, alapvetőnek tartottuk mind a napi rutinban, mind a vizsgálatok tervezése során a folyamatos hasüregi nyomásmérés technikájának alkalmazását. Méréseinkhez 18 Fr standard háromágú hólyagkatétert használtunk (LubriSil™ All-Silicone Foley catheter, C.R. Bard, Inc.,

Covington, GA, U.S.A.). A katéter és a vizeletgyűjtő zsák folyamatosan összeköttetésben maradt. A nyomásmérés kivitelezéséhez a katéter ún. öblítő portját transzducer közbeiktatásával 24 órás ágy melletti monitorhoz csatlakoztattuk. *Saját módosításként az öblítő port és a transzducer csatlakozását hármass csap segítségével kiviteleztek, biztosítva általa a rendszer tökéletesen zárt jellegét és bármilyen típusú transzducerhez történő adaptálhatóságát.* A húgyhólyag kollapszusát fiziológiás só 4 ml/h sebességű folyamatos perfúziójával akadályoztuk meg. A transzducer rögzítésének zéró pontja a hónalji középvonal és a „crista iliaca anterior superior” által meghatározott síkban történt. A rendszer nullázását követően a mért adatokat folyamatosan rögzítettük, melyek az ágy melletti monitoron egyszerűen leolvashatóak voltak. Az aktuális IAP-érték közvetlenül Hgmm-ben jelent meg, s további átváltást nem igényelt. A nyomás értékét óránként leolvastuk. A naponta meghatározott IAP-középpértéket a 24 órán keresztül rögzített nyomásértékek átlagaként számítottuk.

## **3.2. EMELKEDETT SZÉRUM ADENOZIN ÉS INTERLEUKIN-10 SZINTEK MINT A HASÜREGI NYOMÁS EMELKEDÉSÉNEK ÚJ LABORATÓRIUMI MARKEREI**

### **3.2.1. Szérum adenzin és interleukin-10 meghatározás beteganyaga**

A hasüregi nyomás és a szérum adenzin szintjének változásai közötti összefüggés vizsgálatára két csoportot jelöltünk ki: a.) alacsony nyomású (IAP<12 Hgmm, n=25) és b.) magas nyomású (IAP≥12 Hgmm, n=45) csoportokat. A betegek vizsgálatba történő bevonására előzetes szóbeli felvilágosítás és a beleegyező nyilatkozatok aláírását követően került sor, mely nyilatkozatok indoklás nélküli visszavonására a vizsgálat bármely időpontjában lehetőségük volt. A két csoport elkülönítésére csak az IAP értékeket vettük figyelembe.

Az osztályos felvételt indokló diagnózis betegenként eltérő lehetett, de a vizsgálatok tervezése során kiemelt fontosságot tulajdonítottunk a homogén betegcsoportok kialakításának. Mivel a betegek összes fontos paraméterének (vérnyomás, szívfrekvencia, testhőmérséklet, pH, szérum nátrium, szérum kálium, hematokrit, szérum bilirubin, GCS, PaO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, stb...) feldolgozása, statisztikai kezelése és összevetése –a hatalmas mennyiségből adódóan- egy nehezen kezelhető adathalmazt eredményezett volna, nemzetközi konszenzus alapján is az APACHE II és SOFA

pontrendszeret használtuk az egyes klinikai képek közötti (megjelenés és súlyossági fok) változatosságok, azoknak az egyes betegekre kifejtett hatásainak, valamint az egyes betegek közötti egyéni különbségek szemléltetésére. Az alacsony nyomású csoportban APACHE II:  $26.22 \pm 2.4$  és SOFA:  $11.65 \pm 3.2$ , a magas nyomású betegeknél APACHE II:  $29.8 \pm 3.1$  és SOFA:  $12.4 \pm 2.8$  értékeket kaptunk.

### **3.2.2. Mérési módszerek**

#### **3.2.2.1. Hasüregi nyomás mérése**

A hasüregi nyomás mérése minden esetben a folyamatos mérési technika módszerével történt, az 3.1.2.2. fejezetben leírtaknak megfelelően.

#### **3.2.2.2. Szérum adenzin meghatározása**

A szérum adenzin koncentráció meghatározása Capogrossi és munkacsoportja által ismertett metodika szerint, HPLC (High Performance Liquid Chromatography) (Merck-Hitachi, Germany) módszerrel történt. A méréseket 254 nm-en (UV-VIS, L-4250 detektor) végeztük. Fehérjementesítést követően a mintákat LiChrospher 100RP-18 oszlopon szeparáltuk (partikulum méret 5  $\mu\text{m}$ , 5 mm i.d., 125 mm hossz) „isocratic” módban, az oldószer 20 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  volt, metanol-víz 10:90 arányú elegyében, 4.5 pH és 1.0 ml/min áramlási sebesség mellett. Az adenzin meghatározásához jól ismert belső és külső standardokat használtunk. Az adatok D-6000 HPLC-Manager software® (Merck, Germany) program segítségével dolgoztuk fel. Az adenzin deamináz és a cAMP foszfodiesteráz gátlószereként EDTA-t (2.7 mM) és dipiridamolt használtunk. A méréseket a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztük.

#### **3.2.2.3. Szérum citokinek meghatározása**

A szérum citokinek (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) meghatározása ELISA módszerrel történt. A mérések a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriumában folytak.

#### **3.2.2.4. C-reaktív protein meghatározása**

A C-reaktív protein szintjét nefelometria (Dade-Behring, USA) segítségével mértük. A mérések szintén a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriumában történtek.

### **3.3. A TEOFILLIN KEDVEZŐ HATÁSAI EMELKEDETT HASÜREGI NYOMÁSÚ BETEGEKBEN**

#### **3.3.1. Teofillin hatás vizsgálatának beteganyaga**

Harmadik vizsgálatunkba azon 78 emelkedett hasüregi nyomású ( $IAP \geq 12$  Hgmm) beteg bevonása történt, akiknél az osztályos felvétel időpontjában elvégzett fizikális vizsgálat során jelentős hasi feszülést tapasztaltunk és az elvégzett IAP mérés  $\geq 12$  Hgmm értéket eredményezett. Ettől az időponttól kezdve a vizsgálati alanyokat a kórházi elbocsátás napjáig, vagy maximum 30 napon át követtük. Amennyiben az IAP elérte a 20 Hgmm-es értéket, veszélyeztető kompartmentoszindróma megakadályozása érdekében sebészi dekompreszió történt.

Az osztályos felvételt indokló diagnózis betegenként eltérő lehetett. A vizsgálat tervezése során kiemelt fontosságot tulajdonítottunk a homogén betegcsoportok kialakításának. Ezen vizsgálatunkban is az APACHE II és SOFA pontrendszereket alkalmaztuk. Az APACHE ( $27.42 \pm 6.0$ ;  $n=38$  vs.  $28.8 \pm 8.1$ ;  $n=40$ ) és SOFA ( $12.95 \pm 4.0$ ;  $n=38$  vs.  $13.4 \pm 4.8$ ;  $n=40$ ) pontrendszerek értékeiből látható, hogy a kontroll és a teofillinnel kezelt csoport betegeinek életkora, általános állapota, súlyossági foka között szignifikáns eltérés nem volt.

A betegek vizsgálatba történő bevonása előzetes szóbeli felvilágosítás és a beleegyező nyilatkozatok aláírását követően történt, mely nyilatkozatok indoklás nélküli visszavonására a vizsgálat bármely időpontjában lehetőségük volt.

#### **3.3.2. Betegcsoport képzési módszere**

Vizsgálatunkat eredetileg randomizált, kontrollált, prospektív klinikai vizsgálatnak terveztük és kezdtük. Betegeinket két csoportba soroltuk: a.) ún. standard (ST) terápiában részesülők csoportjába ( $n=38$ ), akik kizárólag a WSACS konzervatív terápiás

protokolljának megfelelő ellátásban részesültek és b.) a standard terápián felül teofillin (T) kezelésben is részesülők csoportjába (n=40). A T csoport esetében a teofillin keringés, légzés és vesefunkciót támogató hatását kívántuk érvényesíteni az emelkedett hasüregi nyomású betegeken.

A vizsgálati adatok előzetes analízise során azonban azzal a ténnyel szembesültünk, hogy az „ST” csoport betegeinek felét elveszítettük, míg a „T” csoport betegei között nem fordult elő halálozás. Ezen a ponton (statisztikussal történt konzultációt követően) - igen nehéz- etikai döntést is hozva, vizsgálatunkat nem randomizált, intervenciók kohorsz vizsgálatként folytattuk. A döntés meghozatalakor több fontos tényt is mérlegelnünk kellett: a.) A vizsgálat idején IAH/ACS gyógyszeres kezelésére vonatkozó irodalom nem létezett, a mi munkánk volt az első ilyen jellegű tanulmány, azaz nem támaszkodhattuk más munkacsoportok tapasztalataira. b.) A teofillinnek mint adenzin antagonistának hatású szernek az IAH/ACS kezelésében történő alkalmazására vonatkozó vizsgálatokat korábban szintén nem végeztek. c.) Ismerve az ACS óriási mortalitását, etikátlannak tartottuk akár csak egyetlen betegről is megvonni a túlélés esélyét a teofillin kezelés elmaradása miatt. Irodalmi adat, hogy a korrekt –jelenleg ismert- terápia ellenére az ACS mortalitása 40-70 %, ami az „ST” csoport esetében igazolódott is. Mindezeket figyelembe véve ezen a ponton vizsgálati stratégiát váltottunk és betegeinket minden esetben teofillinnel is kezeltük („T-csoport”). Kontroll csoportként egy korábbi vizsgálatunk 38 betegét jelöltük ki („ST-csoport”), akik a teofillin kezeléstől eltekintve ugyanazt a standard terápiát kapták. Vizsgálatunk nem randomizált, intervenciók kohorsz tanulmányként folytatódott (a teofillin hatásosságát vizsgáltuk IAH/ACS-ban), történelmi kontrollokkal (a vizsgálat során kezelt betegek eredményeit korábbi vizsgálat eredményeihez hasonlítja).

### **3.3.3. Kezelési protokollok**

#### **3.3.3.1. A hasüregi nyomásemelkedés konzervatív terápiája**

Az ún. standard terápia (konzervatív terápia) megegyezett a WSACS-nak az IAH/ACS ellátására vonatkozó nem sebészeti kezelési protokolljával. Az ST csoport ellátása során ezen protokoll elvei szerint jártunk el.

Amennyiben az IAP értéke -a rizikófaktorok fennállása esetén- eléri, vagy meghaladja a 12 Hgmm értéket, a betegnek igen nagy kockázata van az IAH progressziójára. Az

IAH/ACS betegek kezelése során szigorúan „proaktívnak” kell lenni, a cél mindig, minden pillanatban az IAH és/vagy ACS kialakulásának a megakadályozása. Ennek érdekében minden lehetséges és elérhető eszközt alkalmazni kell. A nazogasztrikus szonda, a diuretikumok, a relaxánsok, stb. mind ugyanezt a célt szolgálják, kivétel nélkül a „non-operative management” részét képezik. A „proaktivitás” érdekében a vizsgálatba bevont betegek mindegyike részesült ebben a standard kezelésben.

Mind az ST-, mind a T-csoport esetében ( $n_{ST}=4$ ,  $n_T=5$ ) voltak 20 Hgmm nyomást elérő betegek, akiknél az aktuálisan ügyeletes sebész döntése alapján dekompresziós laparotómia történt “Bogota bag” beültetésével. Ezen betegek adatait kizártuk a vizsgálatból.

### **3.3.3.2. Teofillin kezelés emelkedett hasüregi nyomású betegekben**

A teofillinnel kezelt betegek 200 mg teofillint (Novartis) kaptak intravénás formában, napi két alkalommal. A teofillint lassú infúzió formájában adagoltuk 20 percen keresztül a reggeli és esti gyógyszerelés során. Korábbi, jelen vizsgálatától független megfigyeléseink alapján a kívánt terápiás hatás eléréséhez minimum öt napon keresztül folyamatos kezelésre volt szükség. A teofillin vérszinteket 24 óránként kontrolláltuk. A normál tartomány 10-20  $\mu\text{g/ml}$  között ingadozott.

A hatásos teofillin terápia időtartamának meghatározása nagyon nehéz kérdés. Az ideálisnak vélt öt napos periódus kitűzése előtt részletesen tanulmányoztuk a vonatkozó irodalmi adatokat. A T csoport esetében elsődlegesen a teofillin jól ismert keringés, légzés és vesefunkciót támogató hatását kívántuk érvényesíteni, ellensúlyozandó az emelkedett hasüregi nyomás ezen alapvető életfunkciókat károsító hatását. Természetesen tudatában voltunk annak is, hogy a teofillin ismert adenozin antagonistá hatású szer. A kompartment-szindróma, vagy emelkedett hasüregi nyomású állapotok adenozin antagonistával történő kezelésére vonatkozó irodalmat nem találtunk, így az adenozin antagonisták egyéb kórfolyamatokban történt alkalmazásáról beszámoló közleményeket tudtuk csak figyelembe venni. Vizsgálatunk szempontjából -a veseérintettségnek központi szerepet tulajdonítva- a teofillin vesekárosodást megelőző hatását elemző tanulmányok (számuk elenyésző) voltak a legértékesebbek, bár valamennyit kellő fenntartással kell értékelni a bennük foglalt bizonytalanság miatt. Például a mai napig nincsen egységes álláspont a teofillin vese-protékció szempontjából hatásos vérszintjével kapcsolatosan. Hatása valószínűleg módosul az alkalmazás

időzítésének -vesekárosodás előtt (protektív) vagy után- és a vesekárosodást kiváltó faktor függvényében is. Az öt napos időtartamot ezen irodalmi adatok elemzése, továbbá a korábbi és jelen vizsgálatról független, teofillinnel kapcsolatos megfigyeléseink értékelése alapján határoztuk meg. Azt találtuk, hogy legkorábban az ötödik npra minden esetben megfigyelhetőek voltak a kedvező irányú, a dolgozatban részletesen ismertetett változások.

#### **3.3.4. A keringés, a légzés és a vesefunkció monitorozása**

Hemodinamikai jellemzőként az artériás középnyomást (MAP), a légzési funkció követéséhez az oxigén szaturációt (SatO<sub>2</sub>), a vesefunkció monitorozásához pedig a vér urea nitrogén (BUN), a kreatin (Crea), a napi ürített vizelet mennyisége (DUV) és a folyadék „balance” (FB) aktuális értékeit rögzítettük. A folyadék „balance” számításához a napi bevitt folyadék mennyiségéből kivontuk a naponta ürített vizelet mennyiségének és az “insensible loss” értékének az összegét. Az “insensible loss” számítása a Dubois formula segítségével történt.

#### **3.3.5. Hasüregi nyomás mérése**

A hasüregi nyomás mérése minden esetben a folyamatos mérési technika módszerével történt, a 3.1.2.2. fejezetben leírtaknak megfelelően.

#### **3.3.6. Szérum adenozin meghatározása**

A szérum adenozin meghatározása az 3.2.2.2. fejezetben leírtaknak megfelelően történt.

#### **3.3.7. Szérum interleukin-10 meghatározása**

A szérum IL-10 meghatározása az 3.2.2.3. fejezetben leírtaknak megfelelően történt.

### **3.4. Statisztikai módszerek**

A normális eloszlású adatokat átlaguk és szórásuk megadásával jellemeztük. A mortalitási adatokat khi-négyzet-próbával elemeztük. Ezen kívül minden vizsgált kimeneteli tényező esetében többszörös lineáris regressziós modellt is illesztettünk, melyekben az életkor, a nem, a kezelési napok száma és a betegcsoport azonosítója szerepelt magyarázó változóként. A kimeneteli változók és az életkor eloszlásának normalitását megvizsgáltuk, és szükség esetén transzformációt alkalmaztunk. Az ugyanazon betegen ismételt végzett megfigyeléseket nem tekintettük egymástól függetlennek. A modellezés során az együtthatók standard hibáját az ún. robusztus számítási eljárással határoztuk meg. A modellek illeszkedését a maradékértékeknek az illesztett értékek függvényében történő ábrázolásával, a maradékok csúcsosság-ferdeség-próbájával (normalitási próba), valamint modellkapcsolati specifikációs próbával ellenőriztük. A statisztikai korreláció becslésére a Spearman-féle  $r$  együttható értékét számítottuk ki. A becsült különbséget a 0.05-nál kisebb  $p$ -értéket mutató összehasonlítási viszonylatok mindegyikében statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Két mérési módszer közötti egyezést a Lin-féle konkordancia korrelációs együtthatóval, valamint a Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallummal fejeztük ki, mind mérési időpont szerint rétegezve, mind összevont módon.

### **3.5. Intézetek közötti kollaboráció**

Az IAH/ACS patofiziológiájának vizsgálatát Intézetünk és a DE ÁOK Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszék Regionális Immunológiai Laboratóriuma (RIMM) között régóta fennálló jó kapcsolatra alapítottuk, amiben érvényre jutott a sebészeti klinikum, továbbá a Labor kutatási és diagnosztikai háttere.

Az adenzinnak az emelkedett hasüregi nyomású állapotokban és a kompartmentszindróma során betöltött lehetséges szerepének vizsgálatához az oxigénhiányos állapotok adenzin szint emelkedést kiváltó hatásán kívül a RIMM kutatóinak két korábbi munkája adta az ötletet.

### 3.6. Kutatási engedélyek

Az értekezés alapjául szolgáló vizsgálatok a következő engedélyek alapján jöttek létre:

Kenézy Kórház Intézeti Etikai Bizottsága:	KFK 18/142006
Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT TUKEB):	ad. 311/KO/2006. ad. 230-117/2006-1018EKU
Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT TUKEB):	ad. 310/KO/2006. ad. 230-116/2006-1018EKU
Kenézy Kórház osztályvezető főorvosi engedélyek:	Általános Sebészeti Osztály 2005/09/13  Belgyógyászati Osztály 2005/10/18  Intenzív Terápiás Osztály 2005/10/18

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. A HAGYOMÁNYOS ÉS A FOLYAMATOS HASÜREGI NYOMÁSMÉRÉS MÓDSZEREINEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA

A folyamatos hasüregi nyomásmérés módszerének vizsgálata céljából normál és emelkedett hasüregi nyomású betegeken elvégzett intermittáló és folyamatos mérések eredményei között szignifikáns eltérés nem mutatkozott. A statisztikai elemzés szerint nagyon magas szintű egyezés igazolódott a két mérési módszer eredményei között. Vizsgálatunkban minden konkordancia korrelációs együttható meghaladta a 0.97-et és erősen szignifikáns is volt, nagyon magas konkordanciát igazolva a folyamatos és az intermittáló technikák között. A Bland-Altman-féle 95%-os egyezési intervallumok határai a klinikailag nem-szignifikáns  $\pm 2$  Hgmm-es tartományon belül voltak.

Vizsgálati eredményeink összegzéseként biztonsággal kijelenthetjük, hogy a folyamatos hasüregi nyomásmérés technikája a hasüregi nyomás monitorozásának korszerű, biztonságos és pontos eredményeket adó módszere, ami lehetőséget biztosít a nyomás aktuális értékének Hgmm-ben -átváltás szükségessége nélkül- történő, bármely pillanatban azonnal elérhető és tizedes pontosságú megadására.

#### **4.2. EMELKEDETT SZÉRUM ADENOZIN ÉS INTERLEUKIN-10 SZINTEK MINT A HASÜREGI NYOMÁS EMELKEDÉSÉNEK ÚJ LABORATÓRIUMI MARKEREI**

Hetven betegből kialakított vizsgálati csoportban elemeztük a hasüregi nyomás, a szérum adenzin és a szérum IL-10 szintek közötti összefüggést.

Azt találtuk, hogy a hasüregi nyomás értékének változása (alacsony nyomású csoportban:  $9.42 \pm 1.24$  Hgmm; magas nyomású csoportban:  $19.76 \pm 4.01$  Hgmm;  $p < 0.001$ ) és a szérum adenzin szintje (alacsony nyomású csoportban:  $0.06 \pm 0.02$   $\mu\text{M}$ ; magas nyomású csoportban:  $1.61 \pm 1.52$   $\mu\text{M}$ ;  $p < 0.01$ ) között lineáris összefüggés van. Ugyanezen összefüggést figyeltük meg a hasüregi nyomás és a szérum IL-10 szintek (alacsony nyomású csoportban:  $27.27 \pm 5.43$  pg/ml; magas nyomású csoportban:  $63.23 \pm 58.41$  pg/ml;  $p < 0.01$ ) között is. Az adenzin normál értéke  $< 0.05 \mu\text{M}$ , az IL-10 normál értéke  $< 18.7$  pg/ml.

Statisztikailag igazoltuk, hogy ezek az összefüggések a 12 Hgmm-nél magasabb hasi nyomású állapotokban nagyon erősen szignifikánsak is ( $p < 0.001$ ). A korrelációs koefficiens (r) értéke az IAP-adenzin közötti összefüggésre 0.766, az IAP-IL-10 közötti relációra 0.792.

Szintén szignifikáns összefüggést találtunk a szérum adenzin és az IL-10 szintek között, mind az alacsony ( $r = 0.52$ ,  $p = 0.0077$ ), mind a magas nyomású csoportokban ( $r = 0.888$ ,  $p < 0.001$ ).

Az egyéb citokinek és gyulladáshos fehérjék koncentrációjában nem mutatkozott szignifikáns változás.

### **4.3. A TEOFILLIN KEDVEZŐ HATÁSAI EMELKEDETT HASÜREGI NYOMÁSÚ BETEGEK BEN**

A szérumban adenosin-szint és az IAP változásai között felismert összefüggés adta az alapját azon hipotézisünknek, miszerint a teofillin  $A_1$  és  $A_2$  adenosin receptor antagonistája hatása is hozzájárult az IAH/ACS morbiditás és mortalitás csökkentéséhez.

78 emelkedett hasüregi nyomású beteg esetében vizsgáltuk az alkalmazott teofillin terápia hatását az IAP, a szérumban adenosin és a szérumban IL-10 értékekre.

A standard (teofillin nélküli) terápiaiban részesülő betegcsoport mortalitása 55% volt, míg a teofillinnel kezelt csoportban beteget nem veszítettünk el ( $p < 0.0001$ ). A kezelés öt napja alatt az IAP értéke (1. nap 18.2 (3.7) Hgmm vs. 5. nap 9.5 (3.5) Hgmm;  $p < 0.001$ ), az adenosin (1. nap 1.1 (1.7)  $\mu\text{M}$  vs. 5. nap 0.04 (0.15)  $\mu\text{M}$ ;  $p < 0.0001$ ) és az IL-10 vérszintje (1. nap 48.7 (54.6) pg/ml vs. 5. nap 4.9 (8.8) pg/ml;  $p < 0.0001$ ) szignifikánsan csökkent.

Az IAP, az adenosin és az IL-10 esetében megfigyelt és a teofillin hatásának tulajdonítható kedvező változások mellett elemeztük a légzési és keringési rendszer jellemzőiben beállt változásokat is. A fiziológiai paramétereket folyamatosan monitoroztuk a kezelés öt napja alatt. A kezelés öt napja alatt progresszíven javult a vesefunkció: szignifikánsan csökkent az urea (12.3 (10.33) mM vs. 5.42 (3.39) mM;  $p < 0.0001$ ) és a kreatinin (107.83 (115.78) mM vs. 51.95 (12.74) mM;  $p < 0.0001$ ) vérszintje, miközben a 24 óra alatt ürített vizelet mennyisége szignifikánsan növekedett (1.544 (0.570) liter/nap vs. 2.271 (0.359) liter/nap;  $p < 0.001$ ). Az ötödik napra szignifikáns mértékben csökkenthető volt a bevitt folyadék-volumen (2.862 (0.725) liter/nap vs. 1.862 (0.751) liter/nap;  $p < 0.05$ ) a teofillinnel kezelt csoportjában. A keringési és légzési paraméterekben megfigyelt szintén szignifikáns mértékű, pozitív irányú változásokat, azaz a hemodinamikai és kardiovaszkuláris stabilizálódást az artériás középnyomás (92.7 (17.5) Hgmm vs. 103.9 (15.1) Hgmm;  $p < 0.05$ ) és az oxigén szaturáció (95.1 (3.4) % vs. 97.5 (1.4) %;  $p < 0.02$ ) értékeinek emelkedése szemlélteti. Az ötnapos kezelési periódus időtartama alatt jelentős, teofillinnel tulajdonítható mellékhatással nem találkozottunk.

## 5. MEGBESZÉLÉS

Az akut hasi kórképek differenciál diagnosztikájában, a kritikus állapotú sebészeti betegek utánkövetésében, az IAH/ACS megelőzésében, valamint a kialakult szindróma monitorozásában a hasüregi nyomás mérése alapvető. Az IAP soha nem egy konstans érték, hanem 24 óra alatt is oszcilláló jellege van. Ez a 24 óra alatt is többszörösen változó jelleg volt az egyik fő igény egy folyamatos kontrollt lehetővé tevő módszer kidolgozására. A folyamatos hasüregi nyomásmérés technikáját Balogh és munkatársai már 2004-ben kidolgozták és publikálták, a módszer mégsem terjedt el széleskörűen. Húsz betegen kivitelezett, a régi intermittáló és a CIAPM technikákat összehasonlító vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a két eljárás egyaránt megbízható, mérési eredményeik között szignifikáns eltérés nincs. A CIAPM rendszere egyszeri összeállítást követően a következő hólyagkatéter csere időpontjáig megszakítás nélkül működik, folyamatos mérési eredményeket szolgáltatva és kiküszöbölve az intermittáló méréseknél fenyegető húgyúti infekció veszélyét, az extra munka- és eszközigényt. Mindezek alapján kijelenthetjük, hogy a folyamatos mérési technika az IAP meghatározás ideális módszere. További vizsgálataink során mindig ezt az eljárást alkalmaztuk.

A hasüregi nyomás emelkedésével járó állapotokban a szervek szintjén kialakuló károsodásokon felül kardinális szerepe van a sejt szintű kórélettani folyamatoknak is. Legfontosabb az emelkedett nyomás következtében kialakuló oxigénhiányos állapot és az általa generált jelentős adenosin szint emelkedés. Az utóbbi évek során számtalan tanulmány igazolta, hogy hipoxia, gyulladás, trauma során adenosin felhalmozódás figyelhető meg. Mindezekon felül munkacsoportunk adenosinnal kapcsolatos korábbi tapasztalatai adták az ötletet a jelentős hasüregi nyomásemelkedéssel járó állapotokban az adenosin és egyéb citokinek viselkedésének megfigyelésére.

A hasüregi nyomás értékei és a szérumban adenosin szint közötti összefüggés vizsgálatához 70 beteg esetében folyamatosan monitoroztuk az IAP változásait, miközben vérmintákat vettünk a szérumban adenosin és a szérumban citokinek meghatározásához. Teljesen új megfigyelésként erősen szignifikáns relációt igazoltunk az adenosin vérszintje és az IAP változása között. Ugyanezen szignifikáns összefüggést igazoltunk az IL-10 szérumban szintje és az IAP értékei között is. Mindebből arra következtettünk, hogy humán beteganyagban az adenosin és az IL-10 vérszintjei a hasüregi nyomás ingadozásainak igen érzékeny indikátorai.

Az ACS kialakulásában központi szerepet tulajdonítottunk az emelkedett hasüregi nyomás okozta direkt kompresszió által kiváltott szöveti és szervi hipoxiának, mely extra adenzin termelődést generál az oxigénhiányos szövetekben. Az adenzin általános vazodilatációs aktivitásán kívül egy egyedi hatására kell felhívunk a figyelmet. Az artéria renalis hatására nem dilatáció, hanem vazokonstriktió jön létre. Az „a. renalis” vazokonstriktió és az adenzin direkt vese hatásai következtében (renin szekréció gátlása, Na- és folyadékretenció, csökkenő GFR) akut veseelégtelenség és vérnyomásesés alakul ki. A vese keringésének drasztikus csökkenése következményes veseelégtelenséghez vezet a renin szekréció és a vérnyomás szabályozás súlyos károsodásával, magas urea és kreatinin koncentrációk kíséretében. A vérnyomás esése, a v. portae áramlásának csökkenése aktiválja a HABR-t (“Hepatic Arterial Buffer Response”, a v. portae és a. hepatica-ban zajló áramlás egyensúlyának fenntartásáért, a máj keringésének szabályozásáért felelős, külső beidegzéستől függetlenül működő rendszert), mely biztosítja, hogy az a. hepatica képes legyen módosítani a benne zajló keringést a v. portae-ban végbemenő áramlásváltozások függvényében. Ezen kompenzáló mechanizmus csak egy bizonyos határig működik, a mezenterialis keringés drasztikus csökkenését nem képes ellensúlyozni. Mivel minimális mértékű IAP emelkedés hatására már jelentősen csökken a mezenterialis perfúzió, a HABR elégtelensége miatt további jelentős adenzin felhalmozódás alakul ki. A májelégtelenség progressziójával arányosan fokozódik a vesefunkció zavara is, mely további nátrium és víz visszatartásban (csökkent renális output), súlyosan csökkent glomeruláris filtrációban és fenyegető vesekeringés összeomlásban nyilvánul meg (hepatorenális szindróma).

A folyamat progressziója kezdetben még morfológiai elváltozások nélkül, de végül akut tubuláris nekrozisba torkollik. A gasztrointesztinális rendszer szintén kifejezetten érzékeny az IAP változásaira, sérül a nyálkahártya barrier működése és a bélmotilitás. A károsodott perfúzió következtében bélnyálkahártya-, majd bélfal-ödéma, iszkémia és lokális acidózis kiváltotta áteresztés fokozódás, baktérium transzlokáció alakul ki. Az ödéma tovább rontja a már amúgy is meglévő hipoperfúziót és egy fokozott gyulladással választ aktivál, mely eléggé súlyos körülmények között egy generalizált kapilláris áteresztéshez vezet. A folyamat a tüdőben akut respiratórikus distressz szindróma (ARDS), a vesékben akut tubuláris nekrozis, a belekben pedig az ún. akut intesztinális distressz szindrómaként (AIDS) jelenik meg. A morfológiai változásokon felül meg kell említenünk egy fokozott lokális immunválasz kialakulását is. A bélcsatorna mediátorok

tömegét kezdi produkálni, melyek a nyirokutakon keresztül eljutnak a szervezet minden pontjára, és aktiválják a Kapilláris Hiperpermeabilitás Szindróma (KHSZ), a mitokondrium károsodás, az apoptózis és a sejthalál kialakulásáért felelős folyamatokat. Mindezen mediátorok, az aktivált polimorfonukleáris leukocitákkal együtt a nyirokutakon át elhagyják a bélrendszert, és a mucosában gazdag szervekbe jutva (tüdő, máj, vese) endothel sérülést kiváltva megnövelik a kapilláris permeabilitást, létrehozzák a multiorgan diszfunkció szindrómát, mint az ACS utolsó fázisát. A fenti folyamatokat súlyosbítja a generalizált hipoxia aktiválta, endothel általi valamint a makrofág eredetű adenzin. A vizsgálatunkban igazolt IL-10 szintjének emelkedése egyrészt közvetlenül az adenzin által kiváltott és a monocitákban termelődött extra IL-10-ből származik, másrészt az IL-10 egyéb gyulladásozó sejtek terméke is lehet. A folyamat „circulus vitiosus”-ként működve, pozitív visszacsatolásokon keresztül önmagát erősíti és a hiperdinámiás keringés néven ismert állapotot hozza létre. Ezen a ponton a szervezet szabályozó mechanizmusai már képtelenek kontrollálni a folyamatot, külső beavatkozás hiányában sokszervi elégtelenség és halál következik be.

Az adenzinnak a folyamatban feltételezett kulcsszerepe alapján kézenfekvőnek látszott a patofiziológiai folyamat adenzin gátláson keresztüli blokkolása. Vizsgálatunk tervezésénél figyelembe vettük, hogy a teofillin (dimetil-xantin), a klinikai forgalomban levő, közismert, bármikor könnyen hozzáférhető metilxantin szerkezetű gyógyszeranyag az A<sub>1</sub> és A<sub>2</sub> adenzin receptorok kompetitív antagonistája, az adenzin által kifejtett hatások többszörösen bizonyított, effektív gátlószere. Számos tanulmány igazolta, hogy a teofillin hatékonyan blokkolta az adenzin bármely szervben kifejtett hatásait, legyenek azok a vesén, szíven, májon, központi idegrendszeren vagy akár a makrofágokon kifejtett hatások.

Mindezek ismeretében kezdtük el az ötnapos időtartamú teofillin kezeléseket emelkedett hasüregi nyomású állapot miatt osztályunkra került betegeknél a keringési, légzési és vesefunkció támogatása céljából, miközben mértük a szérumban adenzin és IL-10 szintjének változásait. A teofillin kezelésben részesült 40 betegről nyert eredményeket 38 kontroll beteg adataival összevetve azt az eredményt kaptuk, hogy teofillin kezelésben részesült beteg nem veszítettünk el. A terápiás vérszint 10-20 µg/ml fenntartása és 24 óránkénti monitorozása mellett a kezelt csoportban nem tapasztaltunk súlyos, a teofillinnek tulajdonítható mellékhatást sem. A vitális funkciók változásainak szoros követése érdekében a vizsgálat teljes időtartama alatt kontrolláltuk a vesefunkciót, a keringési és légzési paramétereket. A korábbi vizsgálataink

eredményeit alátámasztva, ismételten sikerült kimutatnunk a hasüregi nyomás, az adenzin és az IL-10 koncentráció közötti szoros szignifikáns összefüggést, valamint, hogy a kezelt csoportban az ötödik nap végére szignifikánsan csökkent mind az adenzin, mind az IL-10 koncentrációja.

IAH esetén károsodik a szívfunkció, esik az artériás középnyomás, és a hasi perfúziós nyomás is kritikus értéket közelíthet meg. Feltételezzük, hogy a korán elkezdett teofillin infúziók elsődleges adenzin receptor gátló hatása tisztán a vese artéria (a. renalis) görcsének oldásában érvényesül, aminek eredménye a veseműködés feljavulása. Ez, valamint a teofillinnek az egyes szervek szintjén (szív, tüdő, máj) kifejtett kedvező hatásai a keringés stabilizálódását, az artériás középnyomás emelkedését, az általános hipoxia csökkenését indítja el. A hipoxia csökkenése mérsékli a magas adenzin szintet. Tehát a teofillin szérumban adenzin csökkentő hatása „hasi kompartment-szindrómában” végső soron egy általános szöveti hipoxia csökkenés következménye, amit viszont olyan feljavult keringési folyamatok eredményeznek, melynek első szakasza az adenzin által kiváltott a. renalis vazokonstriktió oldása az A1 és A2 receptorok gátlása útján.

A vizsgálataink szerint feltételezhető, hogy az emelkedett IAP következtében kialakuló hipoxiás állapot generálta adenzin termelődés, valamint az adenzin okozta a. renalis vazokonstriktión keresztül beindított patofiziológiai folyamatok ACS-hoz, sokszervi elégtelenséghez, majd halálhoz vezetnek, viszont az adenzin receptorok blokkolása ezen folyamat megfékezésével a betegek túlélését elősegítheti. Mindezek alapján úgy véljük, hogy az adenzin receptor blokkoló teofillinnek az IAH/ACS nem sebészi kezelésének terápiás protokolljában helye van, ami azonban csak a 12-20 Hgmm közötti IAP tartományban jöhet szóba. Ezt a tartományt meghaladó nyomásértékek, azaz definíció szerinti ACS esetén továbbra is a dekompressziós laparotómia, a hasüregi nyomás drasztikus, azonnali csökkentése az egyetlen esély.

A teofillin, illetve más egyéb adenzin receptor blokkoló ágensek splanchnikus keringésre kifejtett hatásainak, az ezen szervekre kifejtett protektív funkciójuk bizonyításához még további vizsgálatokra van szükség. Megfigyeléseink igazolása, az eredményeinkből általánosítható, végleges konklúzió levonása multicentrikus, nagy esetszámú klinikai vizsgálatokat igényel a jövőben.

A szérumban adenzin és az IAP közötti általunk igazolt összefüggés, valamint a teofillinnek -az adenzin receptor antagonizmuson alapuló- a hasüregi nyomás emelkedését gátló hatásának nagy betegszámon történő igazolásának igénye adta az

ötletet az „ARIADNE” („Adenosine Receptor antagonism in the management of Intra-Abdominal hypertension and abDominal compartmeNt syndromE”) vizsgálat megtervezéséhez és elindításához, mely 15-20 centrum, 270-300 betegének bevonásával tervezett, multicentrikus, prospektív, randomizált, kettős vak kontrollált, a WSACS (World Society of Abdominal Compartment Syndrome) által támogatott és a CTWG (Clinical Trial Working Group) által befogadott nemzetközi study. A vizsgálati centrumok bevonása és az etikai bizottságok engedélyeinek beszerzése folyamatban van.

## 6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az IAP monitorozására a hólyagkatéteren keresztüli nyomásmérés, annak is a folyamatos változata hasznosan alkalmazható módszer a napi klinikai rutinban.
2. Az IAP és a szérum adenzin szint között igazolt erősen szignifikáns összefüggés nem csak az ACS patofiziológiájának megértéséhez szolgáltat új adatokat, de új terápiás lehetőséget is mutat.
3. A teofillinnek mint kompetitív adenzin antagonistának az emelkedett hasüregi nyomású állapotokban történő terápiás alkalmazása a magas adenzin szint és IAP csökkentés érdekében, valamint a keringés, a légzés és a vizelet kiválasztásának javítása érdekében megfontolásra ajánlott.
4. IAP > 12 Hgmm esetén elkezdett 5 nap időtartamú teofillin infúziók jelentős védő hatást fejtenek ki, ezért alkalmazásuk az IAH állapotában kifejezetten javasolt. A teofillin kezelésnek az IAH nem sebészi kezelési protokolljába történő bevezetése indokoltnak, javasolhatónak látszik.
5. Amennyiben a teofillin terápia ellenére az IAP eléri a 20 Hgmm értéket, vagy teofillin infúzióra nincs lehetőség, IAP = 20 Hgmm esetén fenyegető ACS miatt sebészi dekompreszióra van szükség.

## 7. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

### 7.1. DE Kenézy Élettudományi Könyvtára által hitelesített publikációs lista



DEBRECENI EGYETEM  
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR

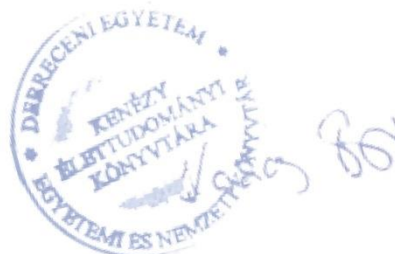


Nyilvántartási szám: DEENK/125/2015.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodnár Zsolt  
Neptun kód: EGCEQZ  
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

#### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Bodnár, Z.**, Szentkereszty, Z., Hajdú, Z., Boissonneault, G.A., Sipka, S.: Beneficial effects of theophylline infusions in surgical patients with intra-abdominal hypertension.  
*Langenbecks Arch. Surg.* 396 (6), 793-800, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-011-0808-5>  
IF:1.807
2. **Bodnár, Z.**, Keresztes, T., Kovács, I., Hajdú, Z., Boissonneault, G.A., Sipka, S.: Increased serum adenosine and interleukin 10 levels as new laboratory markers of increased intra-abdominal pressure.  
*Langenbecks Arch. Surg.* 395 (7), 969-972, 2010.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-009-0583-8>  
IF:1.951
3. **Bodnár, Z.**, Sipka, S., Hajdú, Z.: The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery.  
*Hepatogastroenterology.* 55 (88), 2033-2038, 2008.  
IF:0.68





További Közlemények

4. **Bodnár Z.**, Sipka S., Tidrenczel E., Amador Marchante M.: Tíz év tapasztalata a hasi kompartmentszindróma kutatásában (2004-2014).  
*Orv. Hetil.* 155 (44), 1748-1757, 2014.
5. **Bodnár, Z.**: Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill surgical patients:(special findings in severe acute pancreatitis).  
In: Pancreatitis : treatment and complications. Ed.: by Luis Rodrigo Saez, InTech, Croatia, 163-180, 2012.
6. De Keulenaer, B.L., Regli, A., Dabrowski, W., Kaloiani, V., **Bodnár, Z.**, Cea, J.I., Litvin, A.A., Davis, W.A., Palermo, A., De Waele, J.J., Malbrain, M.L.L.N.G.: Does femoral venous pressure measurement correlate well with intrabladder pressure measurement?: A multicenter observational trial.  
*Intensive Care Med.* 37 (10), 1620-1627, 2011.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-011-2298-x>  
IF:5.399
7. Cheatham, M.L., De Waele, J.J., De Laet, I., De Keulenaer, B., Widder, S., Kirkpatrick, A.W., Cresswell, A.B., Malbrain, M., **Bodnár, Z.**, Mejia-Mantilla, J.H., Reis, R., Parr, M., Schulze, R., Puig, S.: The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis.  
*Crit. Care Med.* 37 (7), 2187-2190, 2009.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a021fa>  
IF:6.373
8. De Waele, J.J., De laet, I., De Keulenaer, B., Widder, S., Kirkpatrick, A.W., Cresswell, A.B., Malbrain, M., **Bodnár, Z.**, Mejia-Mantilla, J.H., Reis, R., Parr, M., Schulze, R., Compano, S., Cheatham, M.: The effect of different reference transducer positions on intra-abdominal pressure measurement: A multicenter analysis.  
*Intensive Care Med.* 34 (7), 1299-1303, 2008.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1098-4>  
IF:5.055
9. **Bodnár Z.**: Hasüregi nyomásmérés.  
In: Orvostechnika és monitorozás. Szerk.: Boros Mihály, Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged, 53, 2007.





10. **Bodnár Z.**, Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Hajdú Z.: Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben = The abdominal compartment syndrome (ACS) in general surgery.  
*Magyar Seb.* 59 (3), 152-159, 2006.
11. Hajdú Z., **Bodnár Z.**, Tóth D.: Óriás rekeszsérvek laparoszkópos műtétei során szerzett tapasztalataink (1993-2004) = Our experiences during laparoscopic giant paraesophageal hernia repair (1993-2004).  
*Magyar Seb.* 58 (2), 100-105, 2005.
12. **Bodnár Z.**, Hajdú Z., Tóth D., Kathy S.: A polycystás máj kezelésének nehézségei = Difficulties in the treatment of polycystic liver.  
*Magyar Seb.* 57 (2), 76-80, 2004.
13. Szentkereszty Z., Kerekes L., Hallay J., Kovács G., **Bodnár Z.**, Sápy P.: Az akut nekrotizáló pancreatitis kezelésének összehasonlító vizsgálata.  
*Orv. Hetil.* 142 (19), 993-996, 2001.

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 21,265**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 4,438**

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

Debrecen, 2015.06.09.



## 7.2. Az értekezéshez szorosan kapcsolódó idézhető absztraktok jegyzéke

- [1] **Bodnár, Zs.**, Ary, F., Bulyovszky, I., et al.: Continuous intra-abdominal pressure measurement technique (CIAP). *Eur J Anaesth*, 2006, 23, Suppl. 37, 197.
- [2] **Bodnár, Zs.**, Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban – két év tapasztalata. *Magy Seb*, 2006, 59 (4), 211.
- [3] **Bodnár, Zs.**, Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma komplex kezelése akut pancreatitis esetén. *Magy Seb*, 2006, 59 (4), 212.
- [4] **Bodnár, Zs.**, Sipka, S., Szentkereszty, Z., et al.: The gold standard technique for intra-abdominal pressure monitoring in septic patients: continuous intra-abdominal pressure monitoring (CIAPM). *Inflamm Res*, 2007, 56, Suppl. 2, 213-214.
- [5] Balogh, Zs., **Bodnár, Zs.**, Moore, F.: Abdominal Compartment Syndrome complicating infection. *Inflamm Res*, 2007, 56, Suppl. 2, 240.
- [16] **Bodnár, Zs.**, Bulyovszky, I., Tóth, D., et al.: Abdominális kompartment szindróma kezelésének napi gyakorlata: folyamatos hasüregi nyomásmérés és Bogota bag implantáció. *Magy Seb*, 2007, 60 (3), 158-159.
- [7] **Bodnár, Zs.**, Szentkereszty, Z., Sipka, S., et al.: The epidemiology of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill general surgical patients. *Acta Clin Belg*, 2007, 62, 250.
- [8] **Bodnár, Zs.**, Szentkereszty, Z., Keresztes, T., et al.: A teofillin mortalitást csökkentő hatása hasi kompartment szindróma esetén. *Magy Immunol.*, 2007, 6 (4), 14-15.
- [9] **Bodnár, Zs.**, Sipka, S., Hajdu, Z., et al.: A hasi kompartment szindróma pathomechanizmusának feltételezett modellje. Az adenosin szerepe. *Magy Seb*, 2008, 61 (3), 151-152.
- [10] **Bodnár, Zs.**, Tidrenczel, E., Sipka, S.: New laboratory markers of increased intra-abdominal pressure. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47 (Suppl. 1), 14.
- [11] **Bodnár, Zs.**, Gonzalez D. Y., Martínez, C. I., et al.: Polycompartment syndrome after elective surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47 (Suppl. 1), 38.
- [12] Tidrenczel, E., Medina, J. C., **Bodnar, Zs.**: Conservative management of IAH in the emergency department. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47 (Suppl. 1), 39.
- [13] **Bodnár, Zs.**: ARIADNE Study (Adenosine receptor antagonism). *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47, (Suppl 1), 26.

### 7.3. Az értekezéshez kapcsolódó előadások, poszterek jegyzéke

- [1] **Bodnár Zs.:** Abdominális kompartment szindróma (továbbképző előadás kórházi szakdolgozók részére). Kenézy Gyula Kórház Általános Sebészeti Osztály, Debrecen, 2005. március 11.
- [2] **Bodnár Zs.,** Bulyovszky I., Hajdu Z.: Hasüregi nyomás (IAP) mérésére szolgáló módszerek összehasonlító vizsgálata. MST Kísérletes Sebészeti Szekció XX. Jubileumi Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2005. szeptember 8-10.
- [3] **Bodnár Zs.:** Abdominális kompartment szindróma (ACS) az általános sebészetben. Kenézy Gyula Kórház Tudományos Tanácsa Rendkívüli Ülése, Debrecen, 2006. január 26.
- [4] **Bodnár Zsolt:** Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban. Kenézy Gyula Kórház Tudományos Tanácsa Rendkívüli Ülése, Debrecen, 2006. január 26.
- [5] **Zs. Bodnár,** F. Ary, I. Bulyovszky, D. Tóth, S. Kathy, Z. Szegedi, Z. Hajdu: Continuous Intra-Abdominal Pressure Measurement Technique (CIAP). Euroanaesthesia 2006. Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spanyolország, 2006. június 3-6.
- [6] **Bodnár Zs.,** Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Szegedi Z., Hajdu Z.: Folyamatos hasüregi nyomásmérés a napi gyakorlatban, Magyar Sebész Társaság 58. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2006. szeptember 6-9.
- [7] **Bodnár Zs.,** Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Szegedi Z., Hajdu Z.: Abdominális kompartment szindróma komplex kezelése akut pancreatitis esetén. Magyar Sebész Társaság 58. Jubileumi Kongresszusa, Budapest, 2006. szeptember 6-9.
- [8] **Bodnár Zs.:** Új terápiás lehetőség az ACS kezelésében: a módosított Bogota Bag. Kenézy Gyula Kórház Tudományos Tanácsa Rendkívüli Ülése, Debrecen, 2007. január 23.
- [9] **Zs. Bodnár,** S. Sipka, Z. Szentkereszty, Z. Hajdu, Zs. Balogh: Abdominal compartment syndrome and sepsis (poster). 7th World congress of trauma, shock, inflammation and sepsis, München, Németország, 2007. március 13-17.
- [10] **Zs. Bodnár,** S. Sipka, Z. Szentkereszty, Z. Hajdu, Zs. Balogh: The gold standard technique for intra-abdominal pressure monitoring in septic patients: Continuous intra-abdominal pressure monitoring (oral poster). 7th World congress of trauma, shock, inflammation and sepsis, München, Németország, 2007. március 13-17.
- [11] Zs. Balogh, **Zs. Bodnar,** F. Moore: Abdominal Compartment Syndrome complicating infection. 7th World congress of trauma, shock, inflammation and sepsis, München, Németország, 2007. március 13-17.

- [12] **Zs. Bodnár**, Z. Szentkereszty, S. Sipka, Z. Hajdu, Zs. Balogh: The epidemiology of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill general surgical patients. 3rd World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Antwerpen, Belgium, 2007. március 21-24.
- [13] Cheatham M. L., DeWaele J., De Keulenaer B., Widder S., Kirkpatrick A., Cresswell B., Malbrain M., **Bodnar Zs.**, Meija J., Reis R., Parr M., Schulze R., Compano S. and the WSACS Clinical Trials Group: The effect of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. 3rd World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Antwerpen, Belgium, 2007. március 21-24.
- [14] DeWaele J., Cheatham M. L., De Keulenaer B., Widder S., Kirkpatrick A., Cresswell B., Malbrain M., **Bodnar Zs.**, Meija J., Reis R., Parr M., Schulze R., Compano S. and the WSACS Clinical Trials Group: The optimal zero reference transducer position for intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. 3rd World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Antwerpen, Belgium, 2007. március 21-24.
- [15] **Bodnár Zs.**, Hajdu Z., Kathy S., Tóth D., Szegedi Z.: Az abdominális kompartment szindróma és a kritikus állapotú sebészeti beteg. Magyar Sebész Társaság Északkelet Magyarországi Csoportjának Ülése, Miskolc, 2007. május 18.
- [16] **Bodnár Zs.**, Bulyovszky I., Tóth D., Kathy S., Szentkereszty Z., Hajdu Z., Szegedi Z.: Abdominális Kompartment Szindróma kezelésének napi gyakorlata: folyamatos hasüregi nyomásmérés és Bogota Bag implantáció. Magyar Sebész Társaság Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Pécs, 2007. május 31-június 2.
- [17] **Bodnár Zs.**: Abdominális Kompartment Szindróma (egyetemi előadás sebész rezidensek részére). DE OEC Sebészeti Intézet, Sebészeti Műtéttani Tanszék, Debrecen, 2007. június
- [18] **Zs. Bodnár**, S. Sipka, Z. Hajdu, Zs. Balogh: Abdominal Compartment Syndrome and the general surgical septic patients. Sepsis 2007-International Sepsis Forum, Párizs, Franciaország, 2007. szeptember 26-29.
- [19] **Bodnár Zs.**, Szentkereszty Z., Keresztes T., Hajdu Z., Szentmiklósi J., Sipka S.: A teofillin mortalitást csökkentő hatása hasi kompartment szindróma esetén. Magyar Immunológiai Társaság XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló, 2007. október 17-19.
- [20] **Bodnár Zs.**, Sipka S., Hajdu Z., Szentkereszty Z., Kincses Zs.: A hasi kompartment szindróma pathomechanizmusának feltételezett modellje. Az adenzin szerepe. Magyar Sebész Társaság (MST) 59. Kongresszusa, Debrecen, 2008. június 18-20.
- [21] **Zs. Bodnár**, S. Sipka, Zs. Kincses: Liver dysfunction caused by abdominal compartment syndrome in critically ill surgical patients. Falk Symposium (Liver under constant attack), Mainz, Németország, 2008. szeptember 20-21.

[22] **Zs. Bodnár**, Zs. Kincses, S. Sipka: Liver dysfunction caused by abdominal compartment syndrome in septic surgical patients. Sepsis 2008. International symposium, Granada, Spanyolország, 2008. november 19-22.

[23] **Bodnár Zs.:** Manejo quirúrgico de abdomen abierto. Jornada Terapia VAC: un enfoque multidisciplinar, Hospital Universitario de Torrevieja, Torrevieja, Spanyolország, 2012. április 26.

[24] **Bodnár, Zs.**, Tidrenczel, E., Sipka, S.: New laboratory markers of increased intra-abdominal pressure. 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

[25] **Bodnár, Zs.**, Gonzalez D. Y., Martínez, C. I., et al.: Polycompartment syndrome after elective surgery (poszter), 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

[26] Tidrenczel, E., Medina, J. C., **Bodnar, Zs.:** Conservative management of IAH in the emergency department (poszter), 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

[27] **Bodnár, Zs.:** ARIADNE Study (Adenosine receptor antagonism). 7th World Congress of Abdominal Compartment Syndrome, Ghent, Belgium, 2015. május 28-30.

## 8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kiemelt köszönettel tartozom Prof. Dr. Sipka Sándornak, témavezetőmnek, aki elvállalta tudományos tevékenységem irányítását és mind az elméleti, mind a gyakorlati munkámat lelkiismeretesen, időt és fáradságot nem kímélve, rendkívül segítőkészen irányította. Köszönet a sok-sok átbeszélgetett délutánért, a mindig baráti hangulatú munkamegbeszélésekért, a rengeteg szeretetért, támogatásért, biztatásért.

Köszönet a Mesternek, Prof. Dr. Hajdu Zoltánnak a sebészet alapjainak megismerésében, a kezdő sebész tétova kézmozdulatainak irányításában és az egész pályafutásomra kiható sebészi szemlélet kialakításában játszott szerepéért és külön köszönöm Neki a kompartmentszindróma témakörét, mint kutatási területet.

Köszönet Prof. Dr. Furka Istvánnak és Prof. Dr. Mikó Irénnek, akik egyetemi éveim alatt tanítottak meg a kutatómunka alapjaira és szerettették meg velem a kísérletes orvostudományt. Rajtuk keresztül köszönöm a Sebészeti Műtéttani Intézet minden munkatársának támogatását és segítségét.

Köszönet Prof. Dr. Gilbert A. Boissonneaultnak, Dr. Szentkereszty Zoltánnak, Dr. Keresztes Tamásnak, Dr. Kovács Ildikónak és munkatársaiknak a közösen végzett munkákban nyújtott kimagasló segítségükért, mellyel nagymértékben hozzájárultak az értekezésben szereplő publikációk megszületéséhez is.

Köszönet Prof. Dr. Balogh János Zsoltnak a kompartmentszindróma kutatásban nyújtott folyamatos és hatalmas segítségéért, a baráti beszélgetésekért és levelekért.

Ezúton köszönöm ismételten Prof. Dr. Hajdu Zoltánnak, valamint Dr. Kincses Zsoltnak, Dr. Rafael David Costa Navarronak, volt és jelenlegi intézetvezetőimnek, hogy mindvégig lehetőséget biztosítottak a kutatómunkára és támogatták klinikai pályafutásomat.

Köszönöm minden volt és jelenlegi munkatársamnak a színvonalas, kitartó, bár sokszor nehéz és lemondásokat, kompromisszumokat igénylő klinikai munkát, valamint, hogy tudatosan vagy sem, de mindenképpen segítették munkámat, előrehaladásomat.

Mindig szeretettel gondolok egykori munkatársaimra, a Kenézy Kórház Általános Sebészeti Osztálya és a Központi Műtő dolgozóira. Köszönet az együtt töltött tíz évért.

Köszönöm a Kenézy Kórház Intenzív Osztálya minden egyes dolgozójának a folyamatos hasüregi nyomásmérés kivitelezésében és a betegek ellátásában nyújtott segítségüket!

Kiemelt köszönet a DE OEC Regionális Immunológiai Laboratórium minden egyes dolgozójának kedvességükért, a pontos és gyors mérésekért, segítő és odaadó munkájukért!

Szeretettel és hálával gondolok Szüleimre és Nagyszüleimre a jó példáért, szeretetükért, következetes nevelésükért és folyamatos támogatásukért.

Külön köszönet feleségemnek, Dr. Tidrenczel Editnek, aki nemcsak szeretetével, határtalan türelmével és a meleg családi fészek biztosításával nyújtott támaszt, hanem, aki egyben disszertációm kritikus lektora is volt.

Köszönet drága gyermekeimnek, Csengének és Petrának a felém áradó és folyamatosan erőt adó szeretetért, valamint, hogy a kutató vagy klinikai munka miatt sokszor távol maradó és hiányzó apukát mindig megértően, az együtt töltött idő hiányát tolerálva, szeretettel várták haza.

Köszönet a Betegeknek, akik nélkül ez a munka sem jöhetett volna létre.