

A patogén orális flóra szerepe a posztoperatív pneumónia kialakulásában idegsebészeti betegeknél

Dr. Bágyi Kinga Ágnes

Témavezető:

Dr. Szabó Judit, egyetemi docens



DEBRECENI EGYETEM
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Debrecen
2009

A PATOGÉN ORÁLIS FLÓRA SZEREPE A POSZTOPERATÍV PNEUMÓNIA KIALAKULÁSÁBAN IDEGSEBÉSZETI BETEGEKBEN

DOKTORI ISKOLA

Gyógyszertudományok

TÉMAVEZETŐ

Dr. Szabó Judit, Ph.D

A SZIGOTLATI BIZOTTSÁG TAGJAI

A bizottság elnöke:

Dr. Gergely Lajos, az MTA doktora

Bizottsági tagok:

Dr. Gorzó István, kandidátus

Dr. Veress György, Ph.D.

A VÉDÉSI BIZOTTSÁG TAGJAI

A bizottság elnöke:

Dr. Gergely Lajos, az MTA doktora

Opponensek:

Dr. Rozgonyi Ferenc, az MTA doktora

Dr. Soltész Pál, Ph.D.

Bizottsági tagok:

Dr. Gorzó István, kandidátus

Dr. Veress György, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2009.11.19., DE OEC I.sz. Belgyógyászati Klinika

1. BEVEZETÉS

1.1. 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. Keletkezhet *de novo*, vagy egy, már meglévő virális pneumónia felül-fertőződéséként. 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. Ez átlagban 7-9 nappal hosszabbítja meg a beteg kórházban eltöltött idejét és a kezelési költségeket is jelentősen megnöveli.

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. A gépi lélegeztetés technikájának fejlődésével, alkalmazásának kiszélesedésével egyértelművé vált, hogy a nozokomiális pneumónia kialakulásában további fontos rizikótényezőként szerepel az intubálás és/vagy gépi lélegeztetés. A betegek nemét tekintve, gyakoribb a férfiakban, mint nőkben, életkor szerint pedig a nagyon fiatal és idős populációt érinti a leggyakrabban.

1.2. A nozokomiális pneumónia patomechanizmusa

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

E mechanizmusok közül a leggyakoribb a naso-oropharyngeális szekréta aspirációja a társuló baktériumflórával együtt. A gastro-intestinális traktust is az aspirációs pneumónia kórokozóinak lehetséges forrásaként tartják számon, a legújabb kutatások szerint azonban az oropharyngeális régió baktériumflórája játsza a főszerepet.

1.3. A szájüreg, mint bakteriális rezervoár

Szervezetünkben a szájüregben található az egyik legváltozatosabb összetételű mikrobiális populáció. Normál esetben harmonikus egyensúly alakul ki a szájflóra és a gazdaszervezet között, melynek megbomlása nyálkahártyafertőzéshez, a caries és a parodontális kórképek gyakoriságának növekedéséhez vezethet. Az egyensúly megbomlását eredményezhetik a dentális plakokban 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 plakokban. A parodontális tasakban lévő baktériumok felhasználják a gingivális exsudátumot táplálékforrásként: nitrogént, szenet, esszenciális növekedési faktorokat, ásványi anyagokat és vitaminokat vesznek fel belőle.

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 ínyszélen vagy a sulcus hámbélésén is, azonban ezek a felszínek a hámsejtek állandó leválása révén aktívan védekeznek a tartós bakteriális kontaktus ellen.

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

A. A szájüregi patogének aspirációja a tüdőbe

A supra- és szubgingivális plakokban lévő baktériumok (parodontális betegségekkel összefüggésbe hozhatók vagy légúti patogének) a nyállal az alsó légutakba jutva tüdőgyulladást okozhatnak.

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

A nyálban számos hidrolitikus enzim található, melyek 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.

C. A szájüregi baktériumok pelliculát károsító hatása

Egészséges egyének nyálában egy mucinban gazdag burok, a pellicula akadályozza meg a baktériumok nyálkahártyához történő letapadását. A rossz szájhigiénéval rendelkező betegeknél felszaporodó hidrolitikus enzimek a pelliculát lebontva ezt a védelmi funkciót kiiktatják.

D. A parodontális szövetekből származó citokineknek a mucosális felszínre gyakorolt módosító hatása

Az epithelialis sejtek a citokinek hatására képesek módosítani a sejtfelszíni adhéziós molekulákat, segítve ezzel a bakteriális patogének mucosális felszínhez való kapcsolódását.

1.5. 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 pneumónia kialakulását: 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 endotrachealis tubus jelenléte.

1.6. A cefalosporinok alkalmazása bronchopneumóniában

A bakteriális pneumónia kezelésében az antibiotikumoké a főszerep, a betegség minden típusában alkalmazzák. Ha a fertőzés eredete nem tisztázott, empirikus terápia javasolt. Ilyenkor konvencionális széles spektrumú antibiotikumokra esik a választás. A későbbiekben a friss tenyésztési eredmények alapján célzott antibiotikum terápia folytatandó, mely lehet monoterápia vagy kombinált gyógyszerválasztás, és a

cefalosporinok a véglegesen alkalmazott készítmények között igen nagy gyakorisággal szerepelnek.

1.7. A cefalosporinok kimutatása (kapilláris elektroforézis alkalmazása)

A cefalosporinok kromatográfiás analízisét eddig elsősorban nagy teljesítőképességű folyadékkromatográfiával (HPLC: high-performance liquid chromatographic) határozták meg. Napjainkban azonban egy viszonylag új módszer a kapilláris elektroforézis két legfontosabb technikája: a kapilláris zónaelektroforézis (CZE) és a micelláris elektrokinetikus kromatográfia (MECC) is használható erre a célra. Mindkét módszer kiválóan alkalmasnak tűnik e vegyületek gyors és nagy hatékonyságú elválasztásához és meghatározásához.

A *kapilláris zónaelektroforézis* 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 µm belső átmérőjű kvarckapillárisban történik, ahová a mintát beinjektálják, és a részecskék zónái a pufferelektrolitban választódnak el egymástól az alkalmazott feszültség hatására. Az elváló zónákat 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.

1.8. A fogászati prevenció jelentősége

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

Jó szájhigiénia kialakítása:

A magas rizikócsoportha tartozó pácienseknél a megelőzésben fontos szerepet játszik a jó szájhigiénia kialakítása és fenntartása. Javasolt a fogorvosi szűrővizsgálaton való rendszeres részvétel, mely a súlyosabb dentális- és fogágybetegségek szűrésének és prevenciójának elengedhetetlen feltétele. 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. Más tanulmányok kimutatták, hogy a mechanikai és kémiai plakk-eltávolítás 40%-kal csökkentette a nozokomiális pneumónia incidenciáját.

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 fejti ki hatását: egyrészt gátolja a szubgingivális baktériumok által termelt proteázokat, másrészt a kórokozók membránjának károsítása révén széles spektrumú baktericid hatást fejt ki. 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.

2. 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. 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 betegeken?
6. Alkalmas-e az analitikai kémiai kutatásokra kifejlesztett kapilláris elektroforézis módszere a cefalosporinok humán, biológiai mintákban történő aktuális koncentrációjának rutinszerű meghatározására?

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatokban szereplő betegek a DE OEC Idegsebészeti Klinika járó- és fekvőbetegei közül kerültek kiválasztásra. A vizsgálatokhoz a Debreceni Egyetem Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével rendelkezünk.

3.1. A betegek kiválasztása és a tervezett vizsgálatok

A preoperatív profilaktikus cefalosporinok patogén szájüregi baktériumokkal szembeni hatékonyságának vizsgálata komatózus betegekben.

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 1.5 g cefuroxim és 9 beteg 2 g cefamandol intravénás antibiotikus profilaxisban részesült.

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 kapilláris zónaelektroforézis módszerrel mértük meg. A nyálmintákban a gyógyszer szint mellett mikrobiológiai tenyésztéssel meghatároztuk a jelenlévő baktériumtörzseket és azok cefalosporinra vonatkoztatott MIC értékeit. Az antibiotikumok aktuális szérumbeli és nyálban mért koncentrációját a nyáltenyésztési vizsgálatokban szereplő patogén baktériumok releváns MIC értékeivel vetettük össze.

A cefalosporinok purulens bronchopneumónia kezelésében megvalósuló hatékonyságának vizsgálata.

24 intenzív terápiás osztályon fekvő, 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 időtartama a mintavételkor átlagosan 5 nap volt (3-7 nap). A tüdőgyulladás diagnózisát mellkasröntgen és a klinikai kép alapján állítottuk fel

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 cefuroximet, 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. 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.

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

Tanulmányunkban 18: 60 év feletti, nem-dohányzó, jó tudatú (Glasgow Coma Scale (GCS): 15), szoliter, extraaxiális, supratentoriális agydaganat miatt rutin idegsebészeti műtéten tüdőgyógyászati szövődmény nélkül átesett beteg adatait (kontroll csoport) hasonlítottuk össze azonos beválasztási kritériumoknak megfelelő és hasonló műtéti ellátásban részesült 5 olyan betegével, akiknél 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 műtétet megelőzően, minden betegnél fogászati vizsgálat történt, mely során nyálmintát vettünk a patogén baktériumok meghatározása céljából. A tenyésztést követően az izolált baktériumokra meghatároztuk a cefazolinra vonatkozó MIC-értékeket.

Minden beteg esetében a műtét utáni ébresztéskor szérumszám- és nyálmintát gyűjtöttünk. 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, akinek posztoperatív pneumónia alakult ki, a felgyűlt hörgőváladékot bakteriológiai tenyésztésre továbbítottuk. Ennek elkészültét követően a pneumóniás hörgőváladékban kitenyésztett baktériumokat egybevetettük a műtét előtti fogászati vizsgálat során elküldött nyáltenyésztés során identifikált baktériumokkal.

3.2. Az alkalmazott vizsgálatok és módszerek

Mintagyűjtés (nyál, vér, bronchusváladék)

A nyál minta 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 belehelyeztünk a transzport közegbe, majd továbbítottuk a mikrobiológiai laborba. Intubált beteg esetében a steril szívócsővel eltávolított nyálmintából végeztük el a fenti műveletsort.

Vér mintát közvetlenül az idegsebészeti beavatkozás után a betegellátáshoz szükséges egyéb vérvétel (pl. vérgáz, vérkép) maradékából nyertük: 4°C-on 2 óráig állva hagytuk és a felülúszót továbbítottuk kapilláris elektroforetikus mérésekre.

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.

Mikrobiológiai vizsgálatok és a kitenyészett baktériumok cefalosporinokra vonatkozó MIC (minimál gátló koncentrációjának) meghatározása mikrodilúciós módszerrel

A baktérium-tenyésztési vizsgálatok a rutin klinikai betegellátás részét képező diagnosztikai standard mikrobiológiai módszerek szerint történtek.

A MIC értékeket a kitenyészett 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 színtenyészeteket használtunk. A sűrűséget denzitométer segítségével 0.5 Mc Farlandra (1.5×10^8 CFU/ml) állítottuk be a baktérium törzstől függően 0.85 %-os fiziológiás 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.

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.

Fogászati vizsgálat

Minden idegsebészeti műtetre váró betegnél fogászati vizsgálatot végeztünk és meghatároztuk a parodontológiai státuszt. A parodontológiai betegségek kiterjedtségének és előrehaladottságának objektívizálása céljából (3. vizsgálat) numerikus kategorizálást alkalmaztunk. A különböző parodontológiai betegségeket 5 fő diagnóziscsoportba osztottuk, melyeket súlyosság szerint pontoztunk (betegségpont).

Az egyes betegekre jellemző *“összbetegség-pont”-ot* az együttesen előforduló parodontológiai kórképek betegségpontjainak összegéből számítottuk, míg az egyes betegekben előforduló különböző parodontológiai kórképek számát *“súlyossági-pont”-ként* jellemeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A preoperatív profilaktikus cefalosporinok patogén szájüregi baktériumokkal szembeni hatékonyságának vizsgálata 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 cefazolin, cefuroxim és cefamandol koncentráció a szérumban: 68.4 ± 14.4 mg/l, 50.3 ± 18.2 mg/l illetve 42.2 ± 9.9 mg/l volt. A nyálban az antibiotikum szintje egyik esetben sem érte el a kimutathatósági 0.5 mg/l-es koncentrációt.

A nyálból cefazolin profilaxis 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), ezek a specíesek azonban természetes rezisztenciával rendelkeznek az első generációs cefalosporinokkal szemben. A további 16 baktérium MIC értéke magasabb volt a nyálban meghatározott gyógyszer szintnél (<0.5 mg/l).

A cefuroxim profilaxisban 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 ± 18.2 mg/l). A cefuroximmal szemben a *Pseudomonas aeruginosa* természetes rezisztenciával rendelkezik. A nyálban mért cefuroxim koncentráció (<0.5 mg/l) 15 baktérium esetében maradt a MIC érték alatt.

A cefamandol profilaxis 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 ± 9.9 mg/l). Ezek közül a *Pseudomonas aeruginosa* intrinsic rezisztenciával rendelkezik a cefamandollal szemben. 18 baktérium esetében azonban a MIC érték magasabb volt a nyálban mért antibiotikum szintnél (<0.5 mg/l).

4.2. A cefalosporinok purulens bronchopneumónia kezelésében megvalósuló hatékonyságának vizsgálata.

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.

A hörgőváladékban egyedül a ceftriaxon koncentrációja (1.4 ± 1.2 mg/l) haladta meg a legkisebb kimutatható gyógyszerkoncentrációt (0.5 mg/l), míg a cefuroxim, cefamandol, ceftazidim és cefepim koncentrációja ez alatt maradt.

A vizsgált 24 beteg hörgőváladékából 9 különböző baktériumtörzs tenyésztett ki. A bronchopneumóniás betegek sputumából izolált baktériumtörzsek releváns antibiotikumra

meghatározott MIC értékeit az aktuális gyógyszerszintekkel vetettük 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.

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

A fogászati vizsgálat során megállapított “összbetegség-pont” és “súlyossági-pont” 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.

Sem a nyálból kitenyészett baktériumok cefazolinra vonatkoztatott érzékenysége, sem a szérumban elért cefazolin koncentráció nem különbözött jelentősen a kontroll és a pneumónia csoport között.

A posztoperatív pneumóniában szenvedő betegek hörgőváladékából kitenyészett Gram-negatív baktériumok a műtét előtti fogászati vizsgálat során levett nyálban is kimutathatók voltak. Az adekvát cefazolinszint megítélésére a szérumban cefazolin szint/MIC arányt elemeztük, melynek ideális esetben 1.0-nál nagyobbnak kell lennie. Eredményeink szerint ez az arány a szérumban megfelelő a profilaktikus hatás kifejtéséhez, de a nyálban jóval 1.0 alatt maradt.

5. MEGBESZÉLÉS

A bakteriális bronchopneumónia az egyik leggyakoribb felnőttkorban előforduló fertőző betegség, melyhez idős betegek esetében közismerten magas morbiditás és mortalitás társul. A noszokomiális 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 vonatkoztatható analízist. Azonban egy kiterjesztett európai tanulmány szerint az intenzív osztályon kezelt betegek megközelítően 50%-ánál lép fel pneumónia, mely az elhalálozási mutatókat szignifikánsan növeli. Jóllehet számos rizikó faktort állapítottak már meg, a legnagyobb jelentőségűnek az endotracheális intubáció tekinthető. Az intubált betegekben előforduló pneumónia gyakorisága szorosan korrelál az intubáció időtartamával. A gépi lélegeztetésre szoruló betegek 28%-ban jelentkezik pneumónia, melynek incidenciája 21-szer magasabb az intubált betegekben, mint azoknál, akiknek nem volt szüksége mesterséges légútfenntartásra. A pneumónia nagyon gyakran műtét utáni szövődményként jelentkezik, akár megelőző terhelő tüdőgyógyászati betegség nélkül is, de az aspiráció rizikója idősebb betegekben egyértelműen magasabb. 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. A szájüregi baktériumok aspirációja a kórházi kezelés során kialakult pneumónia egyik legfontosabb etiológiai faktora, így a szájhygiéné és parodontológiai státusz szerepe is előtérbe került, hiszen a parodontológiai státusz nagymértékben befolyásolja a szájüreg bakteriális flóráját, és a rossz szájhygiéné növeli a légúti infekciók kialakulásának az esélyét.

Jelen vizsgálatainkat idegsebészeti betegek esetében végeztük, mely a hasüregi műtétekkel szemben az enterogén baktériumok szempontjából „tisztá” műtétnek számít. Ezért az idegsebészeti betegek csoportja alkalmasnak mondható a szájüregi és felső légúti enterogén baktériumok posztoperatív pneumóniában betöltött szerepének tisztázására.

A szájüregi baktériumflóra posztoperatív aspirációjának veszélye idegsebészeti beavatkozások során különösen magas. A hosszú műtétek alatt a garatban és a tubus

mandzsettája fölött felgyűlt nyálat 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 betegeknek 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. Mivel a patogén orális flóra aspirációja fokozza a pneumónia kialakulásának esélyét, magas rizikó csoportba tartozó betegek esetében az antibiotikus profilaxis jelentősége felértékelődik.

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 azoknak a speciemeknek a MIC értéke haladta meg az aktuális szérumbeli gyógyszerkoncentrációt (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* és *Pseudomonas aeruginosa*), amelyek természetes rezisztenciával rendelkeznek 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*). A cefuroxim hatástalan a *Pseudomonas aeruginosa* törzsekkel szemben. A cefamandol esetében 24 különböző baktériumot tudtunk a betegek nyálából izolálni, melyek közül négynek (*Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* és *Pseudomonas aeruginosa*) a MIC értékei meghaladták a kapilláris elektroforézissel meghatározott szérumban elért gyógyszer szintet. A fent nevezett baktériumok közül a *Pseudomonas aeruginosa* intrinsic rezisztenciával rendelkezik ezzel a szerrel szemben. 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.

Az intenzív terápiás osztályokon tartósan lélegeztetett betegek bronchopneumóniájának gyógyszeres kezelése a klinikusok számára mindig nagy kihívást jelentett. Annak vizsgálatára, hogy az intravénásan alkalmazott antibiotikum milyen arányban jelenik meg a hörgőváladékban, már eddig is történtek mérések. Jóllehet az esetek többségében sikerült antibiotikumot kimutatni a sputumban, a meghatározott gyógyszer szint azonban nem mindig érte el a kimutatott baktériumtörzsre jellemző MIC-értéket, illetve a közölt értékek sokszor igen alacsony koncentrációt jelentettek, míg más szerzők megfelelő gyógyszer szinteket közöltek.

Az általunk vizsgált antibiotikumok 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 kitenyésztett baktériumok cefalosporinokra vonatkozó MIC értékeinek.

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

Habár a szájhigiéncia becslésére már számos módszert leírtak, ezek megbízhatósági és érvényességi problémájával is számolnunk kell. A parodontális problémák kiterjedésének mérésére jelenleg alkalmazható módszerek: klinikai és radiológiai diagnosztikai módszerek (a nyelven elhelyezkedő lepedék egyszerű vizuális becslése, a kézi eszközök (parodontális szonda) használata); bonyolult mikrobiológiai tenyésztések és kifinomult molekuláris biológiai technikák. 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. Ezek alapján a pontszámok alapján a betegeket két csoportra osztottuk: „alacsony” és „magas” rizikójú betegcsoportokat határoztunk meg. A posztoperatív pneumónia relatív kockázata szignifikánsan magasabbnak bizonyult a magas parodontális rizikófaktorú csoportban, mint az alacsony parodontális rizikófaktorral jellemezhető csoportban. Eredményeink szerint ennek a parodontális pontszám-rendszernek a várható posztoperatív pneumónia veszélyét illetően igen jó prognosztikai szerepe igazolható. Figyelembe véve azonban a kicsi esetszámot, az általunk használt pontszám-rendszer alkalmazhatóságának megítélésére további klinikai vizsgálatok szükségesek.

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 azonban a kontroll és a pneumónia csoport esetében a nyálból kitenyészett baktériumfajok, ezek cefazolin-érzékenysége és a cefazolin szérumban illetve nyálban meghatározott koncentrációjának vonatkozásában. Mindez megerősíti azt a már korábban megállapított felismerést, miszerint a posztoperatív pneumónia kialakulása döntően nem a baktériumok típusától, hanem az aspirált baktériumok mennyiségétől függ, mellyel egybecseng az a megfigyelésünk, hogy a parodontológiai betegségek által felszaporodott szájüregi baktériumflóra a posztoperatív aspirációs pneumónia szempontjából rizikófaktornak minősíthető.

Az antibiotikumok direkt ellenőrzésére ma még nem számít rutin klinikai feladatnak, habár számos korábbi vizsgálat számolt be az antibiotikumok eltérő penetrációs képességéről a különböző testnedvekben. Jelen vizsgálatainkban a kapilláris elektroforézist alkalmaztuk az antibiotikum koncentrációk mérésére, ami 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 egy kedvező lehetőséget nyújt az aktuális antibiotikum koncentráció megállapításához. Vizsgálataink során az analitikai kémiai kutatásokhoz kifejlesztett mérőmódszer klinikai felhasználhatóságát teszteltük, hiszen az aktuális antibiotikumszint követése adott betegnél az egyéni antibiotikumos terápia kialakítását jelentős mértékben elősegítheti. Jelen klinikai tapasztalataink és a kiegészítő validálási kísérletek alapján, a kapilláris elektroforézis human mintákból történő gyógyszer szint meghatározásra való felhasználása klinikai rutinszerű körülmények között is maradéktalanul megvalósítható volt.

6. ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

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 baktériumoknak a véráramba kerülése esetén tehát a preventív hatása 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 antibiotikus 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 kitenyésztett 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 a 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. TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

A tézisek alapjául szolgáló közlemények:

1. **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** (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:3,096** (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**, Márton I, Szabó J, Gáspár A, Haczku A, Klekner Á: A parodontológiai kórképek jelentősége az aspirációs pneumónia kialakulásában.
MÉT LXXIII. Vándorgyűlése , Budapest, 2009. augusztus 27-29.
2. **Bágyi K**, Klekner Á, Gáspár A, Andrási M, Szabó J, Márton I: A profilaktikusan alkalmazott cefazolin effektivitása az orális flóra aspirációja esetén.
Az MFT és a MÉT LXXII.Vándorgyűlése, Debrecen, 2008. június 4-6.
3. **Bágyi K**, Klekner Á, Bognár L, Gáspár A, Andrási M, Szabó J, Márton I: A cefazolin profilaxis effektivitása 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 gócok 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 gócok 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 gócszűrő 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.