

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetelét
meghatározó néhány tényező klinikai vizsgálata**

Dr. László István

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



DEBRECENI EGYETEM

IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. A tanulmányozott témákkal kapcsolatos irodalmi áttekintés	5
2.1 Hemopoetikus stressz a COVID-19 betegeknél	5
2.1.1 A COVID-19.....	5
2.1.2 A hemopoetikus stressz.....	22
2.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) és miopátia (CIM)	30
2.3 A kritikus állapotú betegek transzportja	36
3. Célkitűzések	41
4. Betegek és módszerek	42
4.1 A hemopoetikus stressz válasz tanulmányozása COVID-19-ben szenvedő betegeknél	42
4.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) súlyosságának és klinikai lefolyásának vizsgálata szeptikus betegeknél.....	44
5. Eredmények	48
5.1 A hemopoetikus stressz válasz tanulmányozása COVID-19-ben szenvedő betegeknél	48
5.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) súlyosságának és klinikai lefolyásának vizsgálata szeptikus betegeknél.....	55
6. Megbeszélés	60
7. Önálló megállapítások	70
8. Összefoglalás	71
9. Summary	72
10. Tárgyszavak	73
11. Rövidítések jegyzéke	74
12. Referenciák	82
12.1 A disszertációban hivatkozott közlemények listája	82
12.2 A PhD dolgozat alapjául szolgáló és további közlemények.....	106
13. Köszönetnyilvánítás	110
14. Függelék	111

1. Bevezetés

Az intenzív osztályokon végzett oki és szervfunkciókat támogató szupportív kezelések célja a betegek halálának elkerülése, a további állapotromlás és a szövődmények megelőzése, végső soron pedig a páciensek gyógyulása, az intenzív osztályos, majd kórházi elbocsájtásukat követő életminőségük minél teljesebbé tétele. [1] Ezen célok elérésének objektív mérése elengedhetetlen az intenzív osztályos tevékenység minőségének értékelése és annak fejlesztése szempontjából. A fenn említett célokat figyelembe véve a kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetele több szempontból vizsgálható. A különféle kimeneti markerek legfontosabb csoportjai a következők [2, 3]:

- Mortalitás (pl. intenzív osztályos, intrahospitális, 30 / 60 / 90 stb. napos, betegség-specifikus)
- Adverz események, szövődmények előfordulása („events of interest”, pl. különféle fertőzések)
- Az erőforrások felhasználásának és a költségek mérőszámai („resource utilization and cost”, pl. intenzív osztályos ágykihasználtság, lélegeztetési napok száma, vesepótló kezelési napok száma, intenzív osztályos tartózkodás tartama, intenzív osztályos visszavételek aránya stb.)
- Beteg-specifikus, az intenzív osztályos, ill. kórházi kezelést követő életminőséget, funkcionális (szomatikus, kognitív és mentális) státuszt jellemző markerek

A fentiek közül az általános gyakorlatban az intenzív osztályos kimenetelt leggyakrabban a mortalitási adatokkal jellemzik, mivel a mortalitás egy (mind az ellátók, mind a betegek szempontjából) fontos, numerikusan kifejezett, konkrét végpont, ami könnyen visszakereshető és követhető a kórházi adatbázisokban. Mindazonáltal ez a szám igen nagy szórást (10-50%) mutat a különféle közleményekben [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Saját intézetünk, a Debreceni Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Központi Intenzív Osztályán a 2022. évben összesen 823 beteget kezeltünk; a betegek közül 150 fő hunyt el az intenzív osztályos bennfekvés alatt (intenzív osztályos össz-mortalitás 18,22%) és további 34 fő az intenzív osztályos elbocsájtást követően nem sokkal, még ugyanazon kórházi bennfekvése kapcsán (hospitális össz-mortalitás 22,3%).

Az adatok értékelése során fontos meghatározni, hogy milyen faktorok befolyásolják a kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetelét, mortalitását. A nemzetközi szakirodalmi hivatkozások [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18] alapján az alábbiak a legfontosabbak:

- Az intenzív osztályos felvételt indokló kórállapot
- Krónikus társbetegségek
- Beteg életkora
- Aktuális kórállapottal kapcsolatos terápiás beavatkozások
- Esetleges szövődmények
- Humán faktor (az ellátásban résztvevő egyének, a team és a rendszer szintjén)

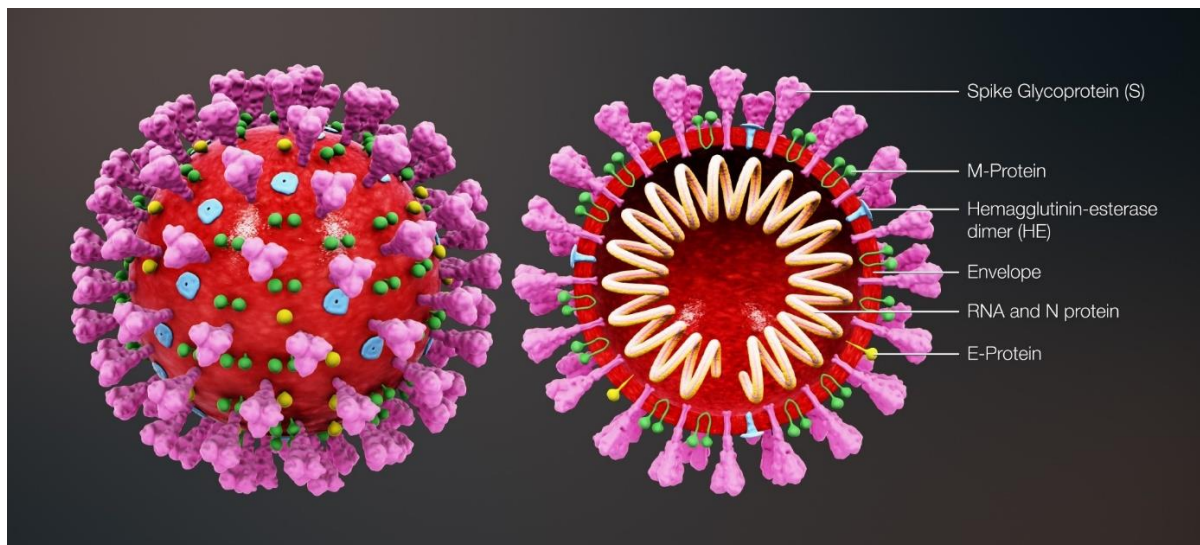
Az itt felsorolt tényezők tulajdonképpen egymással összefüggő, egymást is befolyásoló nagy kategóriák, amelyek több, részben hozott, nem befolyásolható, részben befolyásolható további tényezőkre bonthatók. Ezek összessége határozza meg végül az egyes beteg intenzív osztályos kezelésének sikerességét és a kezelés utáni életminőséget is. Egy értekezés keretein belül lehetetlen feladat lenne valamennyi befolyásoló tényező komplex vizsgálata. Mi éppen ezért néhány, az elmúlt esztendőkből a klinikánk életében jelentősebb kihívások tanulmányozását tűztük ki célul. Ezen dolgozat témája a *COVID-19 (2019-ben kitört, koronavírus okozta járványos megbetegedés) betegekben kialakuló hemopoetikus stressz-válasz, a szepsziszhez társuló CIP („critical illness” polineuropátia) és az intenzív osztályos betegek transzportjának tanulmányozása.*

2. A tanulmányozott témákkal kapcsolatos irodalmi áttekintés

2.1 Hemopoetikus stressz a COVID-19 betegekben

2.1.1 A COVID-19

Az új típusú koronavírus okozta légúti megbetegedés (COVID-19) első eseteit 2019 novemberében a kínai Wuhan városából jelentették. A betegség az ezt követő hónapokban nagy gyorsasággal terjedt és pandémiává fejlődött (hivatalosan 2020. 03. 11.-től kezdődően), mely nagy kihívásokkal szembesítette a világ minden egyes országának egészségügyi ellátórendszerét és gazdaságát. A betegség több hullámban támadt, és (bár a súlyosságából sokat veszített) jelenleg is számolni kell jelenlétével. A WHO (Egészségügyi Világszervezet) COVID-19 adatbázisa (<https://covid19.who.int/>) alapján világszerte, 2019-től 2023. 11. 30.-ig, hivatalosan 772.052.752 esetet diagnosztizáltak, melyből 6.985.278 halálosnak bizonyult (kumulatív mortalitás: 0,89%).



1. ábra – a SARS-CoV 2 felépítése (forrás: <https://www.biovendor.com/sars-cov-2-2019-ncov-proteins>)

A betegséget a koronavírusok közé tartozó, a 2002-2004 közt lezajlott SARS (súlyos heveny légzési szindróma) és a 2012-es MERS (közel-keleti légzési szindróma) járvány kórokozóival rokonságot mutató SARS-CoV-2 (súlyos heveny légzési szindrómát okozó 2-es típusú koronavírus) okozza [19, 20]. A vírus struktúráját az 1. ábra mutatja. A vírus örökítőanyaga pozitív-szenz, vagyis a megfertőzött sejtek riboszómái által mRNS-ként (hírvivő

ribonukleinsavként) közvetlenül használható, egyszálú RNS, mely igen nagy változékonyságot mutatott a pandémia éveiben és jelenleg is változik [21, 22]. A különféle mutációk nagyban befolyásolják a kórokozó virulenciáját, a szervezet kórokozóra adott válaszreakcióját, ezáltal a betegség klinikai képét, ill. a terápiát [23, 24]. A vírus különféle változatainak nomenklatúrája igen nehezen átlátható [25]; a mindennapi gyakorlatban a WHO elnevezései használatosak – a világszervezet 2020 decembere óta a különféle variánsokat a görög ábécé betűi alapján nevezi el: alfa, béta, gamma, delta, omikron [26]. Jelenleg az omikron variáns különféle alcsoportjai a dominánsak, melyekre jellemző, hogy a korábbi variánsoknál is gyorsabban terjednek, ellenállnak a korábban sikeresen alkalmazott antivirális antitesteknek, de általában sokkal enyhébb lefolyású betegséget eredményeznek [27, 28, 29].

A SARS-CoV-2 általi fertőzés létrejöttében a vírus felszínén elhelyezkedő S-protein alapvető jelentőségű, mivel ezen keresztül kapcsolódik a vírus a humán sejtek felszíni ACE2 (2. típusú angiotenzin konvertáz enzim) receptoraihoz, amit követően a burka fuzionál a sejtmembránnal [30, 31]. A nagy felszíni ACE2-expressziót mutató sejtek (pl. légúti epiteliális sejtek, 2. típusú pneumociták, endotélsejtek, szívizomsejtek, belek epiteliális sejtjei) a SARS-CoV-2 elsődleges célpontjai [32, 33]. A virális RNS a sejtbe való bejutást követően a sejtek saját riboszómáit használva RNS-polimeráz szintézisét indítja el, ami lehetővé teszi a vírus robbanásszerű replikációját [34, 35]. Ez végső soron a megfertőzött sejtek szétesését okozza, mely összetett folyamat révén aktiválja az immunrendszert, gyulladásszerű válaszreakciót idézve elő, mely bizonyos esetekben diszregulálttá válik („citokin-vihar”) [36, 37]. Mindezek mellett endoteliális károsodás jön létre, ill. aktiválódik a koagulációs kaskád is, mely fokozott lokális (és távoli) vérrögképződéssel járhat; valószínűleg a pulmonális gázcsere-zavar hátterében is ez áll (legalábbis a betegség kezdeti szakaszában) [38, 39]. A vírus direkt hatása, az immunválasz és az intravaszkuláris trombusképződés erőssége / kiterjedtsége együttesen határozza meg a klinikai tüneteket, azok súlyosságát, az esetleges szövődeményeket, ill. a betegség lefolyását. A vírusok jelenlétével (ill. azok direkt hatásával) általában a fertőzést követő első 3 hétben kell számolni (bizonyos esetekben ezt meghaladó, elhúzódó virémia is lehetséges), azt követően a betegség különféle manifesztációit a szervezet válaszreakciói (és a terápiás próbálkozásaink hatásai / mellékhatásai) generálják [40, 41, 42, 43, 44].

A vírus leggyakrabban emberről emberre közvetlen kontaktussal, cseppfertőzéssel, ill. a levegőben található aeroszolok által terjed, de, mivel a vírus igen sokáig életképes különféle felületeken, ezek érintésével is terjedhet [45, 46].

A fertőzés rizikófaktorai a következők [47, 48, 49]:

- Idősebb (>65 év) életkor
- Rossz szociális körülmények
- Szociális intézményben történő bennlakás
- Vakcináció hiánya / hatástalan vakcináció / régi (>6 hónap) vakcináció
- Bizonyos (csökkent immunkompetenciával járó) egészségügyi állapotok:
 - Obezitás - BMI (testtömeg-index) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
 - Cukorbetegség
 - Hipertónia
 - Krónikus szívelégtelenség
 - Szívbillentyű-betegségek
 - Cerebrovaszkuláris betegség
 - Demencia
 - Neurodegeneratív betegségek
 - Dohányzás / krónikus tüdőbetegség
 - Alkoholizmus / krónikus májbetegség
 - Krónikus vesebetegség
 - Daganatos betegség / aktív onkológiai kezelés
 - Immundeficiens / -szupprimált állapot (pl. transzplantált, autoimmun betegek)
 - Várandósság

Ezen rizikófaktorok fennállása esetén nem csak a gyakoribb fertőzéssel, hanem a betegség gyorsabb progressziójával és súlyosabb lefolyásával is számolni kell, ezért ezen faktorok nagyban befolyásolják a betegség ellátása közbeni döntéshozatalt.

A fertőzés lappangási ideje 2-14 (átlagosan 7 +/- 2 nap) nap, de egyes közlemények ennél hosszabb időt is említettek. A betegek már a lappangási idő alatt is fertőzőképesek [50, 51, 52].

A fertőzés leggyakoribb tünetei az alábbiak [53, 54, 55]:

- Általános (influenzaszerű) tünetek: hőemelkedés, láz, hidegrázás, gyengeség, fáradékonyság, ízületi- és izomfájdalmak
- Légzőszervi tünetek: orrfolyás, tüsszögés, torokfájdalom, száraz köhögés, nehézlégzés
- Keringési tünetek: szívdobogásérzés, vérnyomás ingadozása, mellkasi fájdalom
- Idegrendszeri tünetek: szaglás és ízérzés megváltozása / kiesése, fejfájás, szédülés, koncentráció-zavar, alvászavar, hangulati levertség, depresszió
- Emésztőszervi tünetek: hasfájás, hasmenés, hányinger, hányás

A fentiekén túl, a betegség különféle szövődményeitől függően (ld. alább) egyéb panaszok / tünetek is jelentkezhetnek.

A COVID-19 klinikai megjelenése, súlyossága és lefolyása alapján az alábbi csoportok állíthatók fel [56, 57, 58, 59, 60, 61]:

- A COVID-19 típusos manifesztációi:
 - *Enyhe betegség (1. stádium):* Jellemzően általános, felső légúti, idegrendszeri vagy gasztrointesztinális tünetekkel jár, de nehézlégzés nincs, a légzésszám <20/min. Képzelt vizsgálatokon (jelentős) eltérés nem észlelhető. Oxigén-kezelést és általában kórházi kezelést sem igényel.
 - *Középsúlyos betegség (2/a stádium):* Jellemzője a kisebb kiterjedésű (képzelt vizsgálatokkal <50% tüdőérintettség) pneumonitisz. Nehézlégzéssel, magasabb (20-30/min) légzésszámmal jár, de jelentős oxigenizációs zavar nincs – az SpO₂ (vér oxigén telítettsége pulzoximéterrel mérve) ≥94% körlevegőn, PaO₂/FiO₂ (artériás parciális oxigén nyomás és belégzett oxigén-koncentráció hányadosa, Horowitz index) ≥300 Hgmm. Oxigén-kezelés ilyenkor szükséges lehet, ill. a progresszió veszélye miatt legtöbbször hospitalizációt igényel.
 - *Súlyos betegség (2/b stádium):* Kiterjedtebb (képzelt vizsgálatokkal >50% tüdőérintettség) pneumonitisz jellemzi. Kifejezett nehézlégzéssel, magas (>30/min) légzésszámmal jár, oxigén-ellátási zavart okoz – SpO₂ <94% körlevegőn, PaO₂/FiO₂ <300 Hgmm, ezért mindenképp oxigén-terápiát tesz szükségessé. Hospitalizációt igényel (társbetegségeket, zajlásdinamikát figyelembe véve akár intenzív osztályos kezelést is).

- *Kritikus / életveszélyes betegség (3. stádium):* Súlyos légzési elégtelenséggel ($SpO_2 \leq 90\%$ magas áramlású O_2 mellett, $PaO_2/FiO_2 < 200$ Hgmm), gépi lélegeztetés igényével, sokkos keringéssel, többszervi diszfunkcióval és egyéb szövődeményekkel jár, mely mindenképp intenzív osztályos kezelést igényel.
- A COVID-19 atípusos megjelenési formái:
 - *Tünetmentes fertőzés:* Jellemzője, hogy klinikai tüneteket nem okoz, de a kórokozó jelenléte PCR (polimeráz láncreakció) vagy RAT (rapid antigén teszt) vizsgálatokkal (ld. alább) igazolható, ill. a későbbiekben (vakcináció nélkül is) a vírus egyes alkotóelemei elleni antitestek mutathatóak ki a szervezetben szerológiai vizsgálattal.
 - *Tartós vírusürítés:* A betegség speciális formája, melyre jellemző, hogy a betegség akut fázisának lezajlását követően a beteg légútaiból tartóan kimutatható aktív vírus jelenléte fertőzésre utaló panaszok nélkül is. Gyakoribb immunkompromittált embereknél.
 - *Long-COVID / post-COVID szindróma:* A betegség speciális formája, melyre jellemző a betegség akut fázisának lezajlását követően a tünetek tartós (akár hónapokig, évekig), hullámzó súlyosságú perzisztálása.

A betegség diagnosztikájában, differenciáldiagnózisában és a súlyosság megítélésében az alábbi módszerek használatosak:

- Virális RNS kimutatása a felső légutakból (lehetőleg orrgaratból) levett mintában polimeráz láncreakció (PCR) vagy más nukleinsav amplifikációs módszer segítségével – a SARS-CoV-2 kimutatásának gold-standardja, mivel magas szenzitivitású és specifikus, viszont költséges és időigényes; ablak-periódusa kb. 5 nap; hosszan (akár hónapokig) pozitív marad a betegség lezajlását követően, mivel a virális törmelékben található RNS-t is kimutatja [62, 63, 64]
- Virális S-protein kimutatása a felső légutakból (lehetőleg az orrgaratból) levett mintában rapid antigén teszt (RAT) segítségével – point of care teszt, 15 percen belül eredményt ad, relatíve olcsó, specifikus, viszont kevésbé szenzitív (gyakran álnegatív, különösen az újabb Omikron variánsok tekintetében), ezért, amennyiben a beteg tünetes, a negatív eredményt PCR vizsgálattal kell megerősíteni; tömeges tesztelésre,

szűrővizsgálatként történő felhasználásra alkalmas; betegség lezajlását követően, tünetmentes esetben karantén alóli felszabadító vizsgálatként használható [65, 66, 67]

- SARS-CoV-2 egyes alkotóelemei (pl. S-protein, nukleokapszid) elleni IgM (M-típusú immunglobulin) és IgG (G-típusú immunglobulin) antitestek kimutatása a szérumban – zajló / lezajlott infekciót vagy vakcina-hatást jelez; szerokonverzió a fertőzés kialakulását / vakcinációt követően 10-21 nappal alakul ki; a diagnosztikában vagy a terápiás döntéshozatalban való önálló használhatósága megkérdőjelezhető; konvaleszcens plazma donorok azonosítására alkalmas [68, 69]
- Pulzoximetria (SpO₂ mérés) – az oxigenizációs zavar észlelésének és követésének leggyorsabb és kellően szenzitív eszköze, viszont értékelést számos tényező (pl. bőrszín, körömlakk / műköröm, végtagok perfúziója stb.) limitálhatja [70, 71]
- Artériás vérgáz-analízis – a pulmonális oxigenizációs zavar súlyosságának megítélésén (SaO₂ - artériás vér oxigén-szaturációja, ill. PaO₂, PaO₂/FiO₂) túl lehetővé teszi az O₂-transzport (Hgb - hemoglobin), a szöveti oxigenizáció (laktát), a CO₂-elimináció (PaCO₂ - artériás parciális széndioxid-nyomás), a sav-bázis háztartás (pH - hidrogénion-kitevő, PaCO₂, HCO₃ - bikarbonát, BE - bázishiány) és egyéb paraméterek (Na - nátriumion, K - káliumion, iCa - ionizált kalcium, VC - vércukor szint) követését [72, 73]
- Laborvizsgálatok – COVID-19-ben gyakori, de nem specifikus eltérések az alábbiak lehetnek [74, 75]:
 - Korai / enyhe esetek: limfocita szám (Ly) csökkenése, C-reaktív peptid (CRP) szint emelkedése
 - Előrehaladott / súlyosabb esetek: neutrofil granulocita szám (Neu) emelkedése, Ly markánsabb csökkenése, CRP markánsabb emelkedése, prokalcitonin (PCT) szint emelkedése, interleukin-6 (IL-6) szint emelkedése, ferritin szint emelkedése, hemoglobin (Hgb) szint csökkenése, trombocita szám (Thr) csökkenése, D-dimer szint emelkedése, fibrin-derivációs produktumok (FDP) szintjének emelkedése, protrombin idő (PI) megnyúlása, glutamát-oxálacetát transzferáz (GOT) szint emelkedése, glutamát-piruvát transzferáz (GPT) szint emelkedése, laktát dehidrogenáz (LDH) szint emelkedése, kreatin kináz (CK) szint emelkedése, Albumin (Alb) szint csökkenése

- Mellkasi képalkotó vizsgálatok (MRTG - mellkasröntgen, CT – számítógépes tomográfia, UH - ultrahang) alapvetőek a tüdő érintettségének megítélésében; a gold-standard a mellkasi CT – ezen a COVID-19-re utalhatnak az alábbi eltérések: a tüdő érintettségétől függő kiterjedésű, változatos elhelyezkedésű (általában kétoldali) tejüveghomályok (GGO-k) és a tüdő kisebb ereinek trombotizációja [76, 77, 78, 79, 80]

A COVID-19-nek változatos szövődményei lehetnek, melyek alapvetően meghatározzák a betegség lefolyását, kimenetelét és a szükséges terápiás lépéseket [81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96].

Az alábbi komplikációkkal lehet számolni:

- Légzési elégtelenség, ARDS (heveny légzési distressz szindróma), ill. VALI / VILI (lélegeztetéshez társuló- / lélegeztetés indukálta tüdőkárosodás) [82, 83]
- Kardiális szövődmények [84, 85]: miokarditisz / perikarditisz, koronária dilatáció / -aneurizma, miokardiális iszkémia, kardiomiopátia, szívelégtelenség (jobb- és bal szívfél is), szív ingerképzesi és -vezetési zavarai
- Tromboembóliás események (artériás és vénás oldalon is) [86, 87]
- Neurológiai komplikációk [88, 89]: encefalopátia (gyakran delírium formájában manifesztálódik), perifériás neuropátia
- Egyéb szervi diszfunkciók: vesefunkció-zavar / veseelégtelenség, hepatikus diszfunkció, hemopoetikus zavar
- Fertőzéses szövődmények [90, 91] (különösen gyakoriak idősebb, sok társbetegséggel rendelkező, immunkompromittált betegeknél és szteroidok, vagy más immunmoduláns szerek alkalmazása esetén; javasolt ezen fertőzések szűrése, infektológiai véleményezése és indokolt esetben antimikrobiális szerrel történő profilaxisa / kezelése):
 - Nozokomiális, gyakran multirezisztens kórokozók (MRK) általi fertőzések
 - HAP (kórházban szerzett tüdőgyulladás) / VAP (lélegeztetéshez társuló tüdőgyulladás); gyakran MACI (multirezisztens Acinetobacter) okozza
 - CLABSI (centrális vénás kanülhöz társuló véráramfertőzés)
 - CA-UTI (katéterhez társuló húgyúti fertőzés)
 - Clostridium difficile okozta kolitisz

- Látens krónikus infekciók reaktiválódása (pl. HSV – Herpes simplex vírus, VZV – Varicella zoster vírus, HBV – B-típusú hepatitisz vírus, HCV – C-típusú hepatitisz vírus, HIV – humán immundeficiencia vírus, TBC – tuberkulózis)
- Opportunista fertőzések (pl. Aspergillosis, Mucormycosis, Pneumocystis jirovecii pneumónia)
- Szepszis, szepszisz, sokk, többszervi diszfunkció / -elégtelenség [92, 93]
- MIS (Multisystem Inflammatory Syndrome) [94, 95, 96] – SIRS (szisztémás gyulladáshoz válaszreakció) COVID-19-ben jelentkező speciális formája; kritériumai:
 - Panaszok háttérében egyéb valószínűbb okok (pl. bakteriális szepszis, krónikus betegség akut fellángolása) kizárhatóak
 - Klinikai kritériumok:
 - A kórházi felvételt megelőzően vagy azt követően 3 napon belül 24 órát meghaladó lázas állapot és legalább 3 az alábbiak közül (ebből legalább 1 elsődleges kritérium)
 - Elsődleges kritériumok:
 - Súlyos kardiális manifesztáció, pl. miokarditisz, perikarditisz, koronária dilatáció / aneurizma, újkeletű jobb- vagy balszívfél elégtelenség, II. vagy III. fokú AVB (pitvar-kamrai blokk), vagy VT (kamrai tahikardia)
 - Bőrkiütés ÉS nem-purulens konjunktivitisz
 - Másodlagos kritériumok:
 - Újkeletű neurológiai tünetek (encefalopátia, görcsaktivitás, meningeális izgalmi tünetek, perifériás neuropátiás tünetek)
 - Hipotenzió / sokk (ami nincs összefüggésben az aktuálisan alkalmazott terápiával)
 - Hasi fájdalom / hányás / hasmenés
 - Trombocitopénia
 - Laboratóriumi kritériumok
 - Emelkedett gyulladáshoz kapcsolódó markerek (legalább kettő az alábbiak közül: CRP, PCT, IL-6, ferritin, We – vörösvértest-süllyedés)
 - Pozitív SARS-CoV-2 teszt (PCR, RAT vagy szerológia)

A COVID-19 kezelése

A betegség kezelése több gyógyszer és módszer együttes alkalmazásával lehetséges [97, 98]; a siker kulcsa (csakúgy, mint más betegségek esetén), hogy a terápia legyen egyértelműen indikált, megfelelő időzítésű, egyénre szabott, ill., hogy kivitelezése során számítsunk arra, hogy a betegség klinikai képe, ezáltal a szükséges terápia gyorsan változhat, ill. relatíve gyakoriak a különféle gyógyszer-interakciók és egyéb komplikációk, melyek korai észlelése és korrekciója elengedhetetlen. A legfontosabb terápiás modalitások a következők:

- A vírusok elölése / replikációjának gátlása különféle antivirális gyógyszerekkel [99, 100, 101, 102, 103, 104], vírus-specifikus neutralizáló antitestekkel [105, 106], ill. COVID-19-ből gyógyult / magas antitest-titerű donoroktól származó ún. rekonvaleszcens plazmával [107, 108] lehetséges. Ezen módszerek a betegség korai, virémiás fázisában hatásosak, ezért az ilyen irányú kezelést lehetőleg a tünetek észlelését követően mihamarabb, 3-5 napon belül el kell kezdeni [109, 110]. A COVID-19-ben használatos antivirális módszereket az 1. táblázat foglalja össze. A számos antimikrobiális gyógyszer közül jelenlegi ismereteink alapján NEM hatásosak a SARS-CoV2 vírus ellen a következők: ivermectin, chloroquine / hydroxychloroquine, lopinavir + ritonavir, azithromycin, doxycycline [111, 112, 113, 114, 115]. Az interferon-terápia haszna a COVID-ban jelenleg is vizsgálat tárgyát képezi [116, 117].
- A vírus-indukálta gyulladáshoz való válaszreakció tompítása, kontrollálása szteroidokkal és más immunmoduláns hatású gyógyszerekkel [118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128], ill. citokin adszorberekkel [129] és immunglobulinokkal [130, 131] lehetséges. Ezen terápiás modalitások alkalmazása a betegség előrehaladottabb, súlyos, életveszélyes formáiban javasolt. Ilyen hatású gyógyszerek korai virémiás fázisban, enyhébb tünetek esetén történő használata negatívan befolyásolhatja a betegség kimenetelét – ezen megfontolásból, a COVID-19 korai fázisában az egyéb indikációk miatt tartósan szedett immunszuppresszív gyógyszerek dózisának csökkentése, akár rövidebb ideig történő szüneteltetése is indokolt lehet egyedi mérlegelés alapján [132, 133]. A 2. táblázatban részletezettekén túl számos más gyógyszernek (pl. fluvoxamine, C-vitamin, D-vitamin, cink) tulajdonítanak a COVID-19 lefolyását javító immunmoduláló hatást, azonban ezek alkalmazása mellett és ellen

sincs a jelenleg rendelkezésre álló tudományos vizsgálatok alapján egyértelmű állásfoglalás [134, 135, 136, 137, 138].

- A véráramlási rendszer kontrollja a COVID-ra jellemző fokozott trombólízis-hajlam miatt alapvető jelentőségű [139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151]; a 3. táblázat foglalja össze a COVID-ban alkalmazott, véráramlási rendszerre ható gyógyszerekkel kapcsolatos fontosabb megállapításokat.

- A fentiekén túl egyéb, tüneti, ill. az életfunkciókat támogató (szupportív) kezelés is szükségessé válhat a COVID betegek ellátása során; ezek az alábbiak:
 - Tüneti szerek:
 - Analgetikumok [152, 153]
 - Antipiretikumok (csak kifejezett láz esetén javasoltak) [154]
 - Antitusszívum (kínzó, elhúzóóó köhögés esetén) [155]
 - Bronchodilatátorok (bronchospazmus esetén) [156]
 - Mukolítikumok (magas viszkozitású légúti váladék esetén) [157]
 - Szedatívumok (a beteg nyugtatásán és szorongásának oldásán túl a szervezet oxigén (O₂) igényének csökkentését is segítik; gépi lélegeztetés esetén a beteg-gép szinkronitást javítják; encefalopátia / delírium esetén nagy dózisú, kombinált, intravénás kezelésre lehet szükség) [158, 159, 160, 161, 162, 163]

 - Légzőrendszer támogatása:
 - O₂ terápia; hipoxémia esetén indokolt; kivitelezése mindig célvezérelten történjen, sz.sz. eszkalálva az O₂-áramlás sebességét és az O₂-beviteli eszközt: nazális szonda → egyszerű maszk → zsákos maszk → nazális szonda + zsákos maszk → HFNO (magas áramlású nazális oxigén) kezelés → hiperbárikus O₂-kezelés [164, 165, 166, 167]
 - CPAP (folyamatos pozitív légúti nyomás) / NIV (noninvazív lélegeztetés); megpróbálható az O₂-terápia elégtelensége, ill. a légzőizomzat kifáradására utaló jelek esetén, de csak szoros obszerváció alatt, intubációs készenlétben; nem megfelelő terápia hatása esetén nem

szabad késlekedni az intubációval és az invazív lélegeztetés elkezdésével; a megfelelő beteg-gép interfész elengedhetetlen hatékony kivitelezésében; használata alatt a betegek enterális táplálása nehezített [168, 169, 170, 171, 172]

- Invazív lélegeztetés; az O₂-terápia, ill. a CPAP/NIV sikertelensége esetén mihamarabb indokolt elkezdése; az endotracheális intubáció kapcsán fokozottan figyeljünk a betegek gyors deszaturációs hajlamára és az ellátók fokozott fertőzésveszélyére; a lélegeztetés kivitelezése maximális protektív elvek alkalmazásával történjen, a légzésmechanikai és vérgáz-paraméterekhez illesztve [173, 174, 175, 176, 177]
 - Hasra fordítás; O₂ terápia, CPAP/NIV, ill. invazív lélegeztetés alatt is jelentősen javíthatja a COVID-19 betegek oxigenizációját, ha a bazális tüdőterületek infiltrációja már jelentős ventilációs-perfúziós aránytalansággal jár, de a felső / elülső tüdőterületek még relatíve megkíméltek a gyulladós folyamattól [178, 179, 180]
 - ECMO (extrakorporális membrán-oxigenizáció); terápiarezisztens légzési elégtelenség esetén megfontolható, de csak válogatott esetekben, speciális centrumokban [181, 182]
- Keringési rendszer szükség szerinti, célzott, betegre szabott támogatása [183, 184, 185, 186, 187, 188]:
- Keringő vértérfogat fenntartása
 - Vazopresszorok (noradrenaline, arginin-vasopressin, epinephrine)
 - Inotrópok (dobutamin)
 - Antiaritmiás szerek
 - Béta adrenerg receptor blokkolók (pl. propranolol, bisoprolol; a szimpatikus idegrendszeri tónust, ill. miokardium O₂-igényét csökkentik; legújabb vizsgálatok alapján a citokin-vihar tompításában is szerepet játszhatnak)
 - Trimetazidine (miokardium iszkémia-toleranciájának növelése)

- Folyadék-, elektrolit és sav-bázis háztartás sz.sz. rendezése [189, 190, 191]
 - Kontrollált euvolémiára törekvés
 - Hipokalémia-hajlam korrekciója
 - Vesepótló kezelés - RRT (elsősorban veseelégtelenség esetén, de septicus sokkban is megfontolandó citokin adszorberrel kombinálva)

- Stresszfelekély-profilaxis / gyomorvédelem (H2RB – hisztamin 2 receptor blokkoló, bevonószer, korai gasztrikus táplálás) [192, 193]
- Táplálásterápia (lehetőleg enterálisan, a beteg valós energia- és fehérje-igényeihez illesztve, vitamin- és nyomelem-pótlással kiegészítve) [194, 195]
- Vércukor (VC) -kontroll (a COVID-19 alatt relatíve gyakori VC-kisiklások esetén elsődlegesen választandó az inzulin-kezelés; a metformin potenciális antivirális, anti-inflammatórikus és antitrombotikus hatása ellenére nem igazolható, hogy pozitívan befolyásolná a COVID-19-et, ezért a rutinszerű alkalmazásán túl használata nem javasolható) [196, 197]

- Antibiotikus / antimikotikus terápia (csak igazolt bakteriális- / gomba-fertőzés esetén indokoltak; immunszuppresszív / immunmoduláns kezelés esetén profilaktikusan megfontolandóak infektológus javaslatára) [198, 199, 200]
- Általános infekció-kontroll szabályok szigorú betartása a (COVID-19 betegeknel gyakori) nosokomiális fertőzések megelőzése céljából elengedhetetlen (bővebben ld. alább)

- Komplex fizioterápia alkalmazása az alábbi hatások miatt szintén nagyon fontos a COVID-19 betegek ellátása során [201]
 - Tüdő légtartó-képességének javítása
 - Légúti váladék mobilizálása
 - Izomzat atrófiájának megelőzése / izomerő visszaszerzése
 - Addicionális hatás a mélyvénás trombózis és a delírium megelőzésében

	Hatóanyag	Mechanizmus	Javaslat	Megjegyzés
Antivirális gyógyszerek	Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid)	Nirmatrelvir – SARS-CoV-2 M-proteáz gátló Ritonavir – potens citokróm P450 3A4 inhibitor és P-glikoprotein inhibitor (lassítja a nirmatrelvir metabolizációját)	Rizikófaktorok fennállása esetén enyhe és középsúlyos esetekben Nem hospitalizált betegeknél jelenleg első választandó gyógyszer	Gyakori gyógyszer-interakciók a ritonavir hatása miatt Magyarországon elérhető
	Remdesivir	RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) gátló	Főleg középsúlyos és súlyos esetekben Rizikófaktorok fennállása esetén enyhe esetekben is adható (3 napos ambuláns terápia) Életveszélyes esetekben hatása megkérdőjelezhető Hospitalizált betegeknél elsődlegesen választandó, ha a tünetek kezdete óta <10 nap telt el	Vénás adagolás miatt hospitalizációt igényel Magyarországon elérhető
	Molnupiravir	RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) gátló	Rizikófaktorok fennállása esetén, enyhe és középsúlyos esetekben, ha Paxlovid vagy Remdesivir kezelés nem kivitelezhető	Magyarországon nem elérhető
	Favipiravir	RNS-dependens RNS-polimeráz (RdRp) gátló	Enyhe és középsúlyos esetekben	A pandémia korai időszakában elterjedt volt használata - hatékonysága megkérdőjelezhető, 2024 március óta Magyarországon COVID-19-ben nem rendelhető
Vírus-specifikus neutralizáló antitestek	Bamlanivimab + Etesevimab Casirivimab + Imdevimab Tixagevimab + Cilgavimab Bebtelovimab Sotrovimab Regdanvimab	SARS-CoV-2 S-protein funkció gátlása – a vírus célsejtekhez való kötődésének és az azokba való bejutásának gátlása	Rizikófaktorok fennállása esetén, enyhe és középsúlyos esetekben	A jelenlegi Omikron törzsek ellen hatástalanok, használatuk aktuálisan nem javasolt
Rekonvaleszcens plazma	SARS-CoV-2 antigének elleni antitestek	SARS-CoV-2 neutralizálása több epitópon keresztül	Rizikófaktorok fennállása esetén, középsúlyos esetekben lehet hatásos Súlyos és kritikus esetekben is megpróbálható Elhúzódó virémia esetén megfontolható	Sem mellette, sem ellene nincs evidencia Magyarországon rutinszerűen nem elérhető

1. táblázat – A SARS-CoV-2 elölését / replikációjának gátlását célzó terápiás modalitások

	Hatóanyag	Mechanizmus	Javaslat	Megjegyzés
Szteroidok	Dexamethasone Methyl-prednisolone Hydrocortisone	Pro- és anti-inflammatórikus mediátorok génexpressziójának modifikációja intracitoplazmatikus glükokortikoid-receptorok aktiválása által	O ₂ -igény megjelenése esetén javasoltak, középsúlyos, súlyos, életveszélyes esetekben	Dexamethasone az elsődlegesen választandó Methyl-prednisolone dexamethasone hiányában adható Hydrocortisone a szeptikus sokk ellátása során javasolt elsődlegesen Szisztémás adagolás esetén gyakoribb mellékhatások (hiperglikémia, hipokalémia, folyadék-retenció, nosokomiális fertőzések)
	Inhalációs szteroidok (pl. budesonide, ciclesonide, fluticasone)			Inhalációs szteroidok COVID-19-ben történő, de novo alkalmazása mellett és ellen sincs evidencia
Immunmoduláns (biológiai) kezelés	Tocilizumab Sarilumab	IL-6 receptor inhibíció	Szteroidok hatástalansága, betegség gyors progressziója, ill. MIS / citokin-vihar esetén, súlyos, életveszélyes állapotokban	Elsődlegesen választandó: tocilizumab (iv. adagolás) vagy baricitinib (po. adagolás)
	Baricitinib Tofacitinib	JAK (Janus-arcú kináz) inhibíció		Sarilumab és tofacitinib csak az előzőek hiányában javasolt, szteroiddal kiegészítve
	Abatacept	T-sejt aktiváció gátlás		Az egyéb szerek (abatacept, infliximab, anakinra) klinikai hatékonysága nem egyértelmű, életveszélyes állapotokban / MIS-ben megpróbálhatók
	Infliximab	TNFα (tumornekrózis faktor alfa) gátlás		Használatuk mellett gyakoriak a nosokomiális fertőzések
	Anakinra	IL-1 inhibíció		
Citokin adszorberek	CytoSorb Jafron HA 330 / 380	Pro- és anti-inflammatórikus mediátorok extrakorporális megkötése	Kritikus állapotú betegeknél, MIS / citokin-vihar, szepszis esetén lehet hatásos	Őnálló (stand-alone) extrakorporális kezelésként, vagy RRT-hez kapcsoltan
Immunglobulinok	IgG (hIVIG) – humán intravénás G-típusú immunglobulin IgGAM (Pentaglobin) – IgM és IgA molekulákkal dúsított IgG	Komplex immunmoduláció Immunglobulin-pótlás	Igazoltan alacsony Ig-szint esetén, középsúlyos, súlyos, kritikus állapotban, ill. MIS / citokin vihar, szepszis esetén megfontolható	Erős evidenciák hiányoznak

2. táblázat – A gyulladásoos válaszreakció gátlását célzó terápiás modalitások

	Hatóanyag	Mechanizmus	Javaslat	Megjegyzés
LMWH (alacsony molekulasúlyú heparin)	Enoxaparine	FXa (aktivált X. véralvadási faktor) hatás gátlása AT-III (antitrombin III) aktivitás fokozása révén	Hospitalizált középsúlyos, súlyos és kritikus esetekben profilaktikus dózisban Középsúlyos, intenzív terápiát nem igénylő betegekben, magasabb D- dimer értékek esetén, ha nincs fokozott vérzés rizikó, a terápiás dózis adása megfontolandó Manifeszt tromboembóliás esemény kapcsán, ill. MIS-ben coronaria aneurizma vagy súlyos szívelégtelenség kialakulása esetén terápiás dózisban	Terápiás dózisok esetén vérzéses szövődmények előfordulása gyakori Obezitás, ill. magasabb dózisú vazopresszor- kezelés esetén sc. felszívódás bizonytalan
UFH (nem-frakcionált heparin)	Na-heparin	FXa hatás gátlása AT-III aktivitás fokozása révén + direkt FIIa gátlás	Hospitalizált középsúlyos, súlyos és kritikus esetekben, ha LMWH nem adható	Obez vagy vazopresszor kezelésben részesülő betegeknél megfontolandó iv. perfúzorban történő adagolása a rosszabb sc. felszívódás miatt
Fibrinolítikumok	Alteplase	Szöveti plazminogén aktivátor	Manifeszt tromboembóliás esemény kapcsán indokolt teljes dózisban, ha nem kontraindikált Terápiarezisztens kritikus állapotban, igazolt hiperkoagulabilitás esetén rescue terápiaként megfontolható tört dózisban	Sem mellette, sem ellene nincs evidencia
TAG (trombocita aktiváció-gátló)	ASA (acetilszalicilsav)	Tromboxán szintézis gátlás a ciklooxygenáz (COX) -gátlás által	Egyéni mérlegelés alapján javasolható (ld. megjegyzés)	Bár általánosan használt szer a COVID- 19 ellátása során, a legutóbbi vizsgálatok (RECOVERY, REMAP- CAP) alapján, igaz, hogy csökkenti a trombotikus események számát, de fokozza a vérzéses szövődmények előfordulását, emellett a túlélésre gyakorolt hatása sem konzisztens, ezért nem javasolt univerzális használata COVID-19-ben

3. táblázat – A véralvadási rendszer kontrollját célzó terápiás modalitások

A COVID-19 prevenciója

A COVID-19 megelőzése az egyéni és társadalmi következményeket tekintve is kiemelkedő fontosságú; a pandémia éve alatt az alábbi módszerek bizonyultak használhatónak:

- Általános járványügyi / infekció-kontroll előírások betartása [202, 203, 204, 205, 206]:
 - Betegek izolálása, karanténba helyezése (járványkitörés esetén kontaktszemélyekre is kiterjeszhető)
 - Betegekkel érintkező (egészségügyi) személyzet egyéni védőfelszereléssel (PPE) való ellátása és annak megfelelő használata
 - Gyakori kézmosás
 - Fertőtlenítés (kéz, felületek, ruházat)
 - Orr és száj fedése köhögés / tüsszentés (vagy bármilyen aeroszolt generáló tevékenység) kapcsán
 - Orr, száj és szem érintésének kerülése kézmosás nélkül
 - Távolságtartás
 - Direkt kontaktusok kerülése
 - Zsúfolt helyek kerülése
 - Otthoni munkavégzés (lehetőség szerint)
 - Maszkviselés közösségben (ennek általános javaslata jelenleg is vita tárgyát képezi)

- A vakcináció / aktív immunizáció a COVID-19 megelőzésének legjobb formája. A rendelkezésre álló oltások hatékonysága a vírus mutálódásával változik. A régebbi oltások az újabb törzsek ellen kevésbé hatásosak, de rendelkezésre állnak már az Omikron variáns elleni védőoltások. A fertőződést 100%-ban nem előzik meg, viszont a betegség progresszióját, súlyosságát és mortalitását csökkentik, különösen a rizikócsoportokban [207, 208, 209, 210, 211, 212, 213].
 - Jelenleg elérhető vakcina-típusok:
 - mRNS-vakcinák (pl. Moderna, Pfizer-BioNTech)
 - Vektor-vakcinák (pl. Johnson & Johnson / Janssen, AstraZeneca, Sputnik V)

- Inaktivált SARS-CoV-2 vakcina (pl. Sinopharm) – Magyarországon csak vészhelyzeti használatra engedélyezett
 - Fehérje-vakcinák (pl. Novavax) – Magyarországon nem engedélyezett
- Potenciális mellékhatások
 - Allergia, anafilaxia (ritka)
 - Influenza-szerű tünetek (mindegyik vakcinánál előfordulhat, gyakori, de enyhe, rövid ideig tartó)
 - Trombocitopéniával járó nagyértrombózis (Janssen vakcina esetén; ritka, súlyos)
 - Guillan-Barre szindróma (Janssen vakcina esetén; ritka, súlyos)
 - Miokarditisz, perikarditisz (mRNS vakcinák esetén; ritka, enyhe)
- A SARS-CoV-2 elleni gyógyszeres profilaxis a vakcináció kontraindikációja vagy sikertelensége esetén javasolható, rizikócsoportokban [214, 215, 216, 217, 218, 219].
A kemoprofilaxis formái:
 - Passzív immunizáció hosszú hatású anti-SARS-CoV-2 monoklonális antitestekkel (pl. Tixagevimab + Cilgavimab, Bamlanivimab + Etesivimab, Casirivimab + Imdevimab) korábban hatékonynak mutatkozott, viszont a fenn említett szerek az aktuális Omikron törzsek ellen hatástalanok.
 - Egyéb gyógyszerek (pl. ivermectin, chloroquine / hydroxychloroquine, lopinavir + ritonavir, cink, C-vitamin, D-vitamin stb.) profilaktikus alkalmazása COVID-19 ellen jelen tudásunk szerint nem javasolt

2.1.2 A hemopoetikus stressz

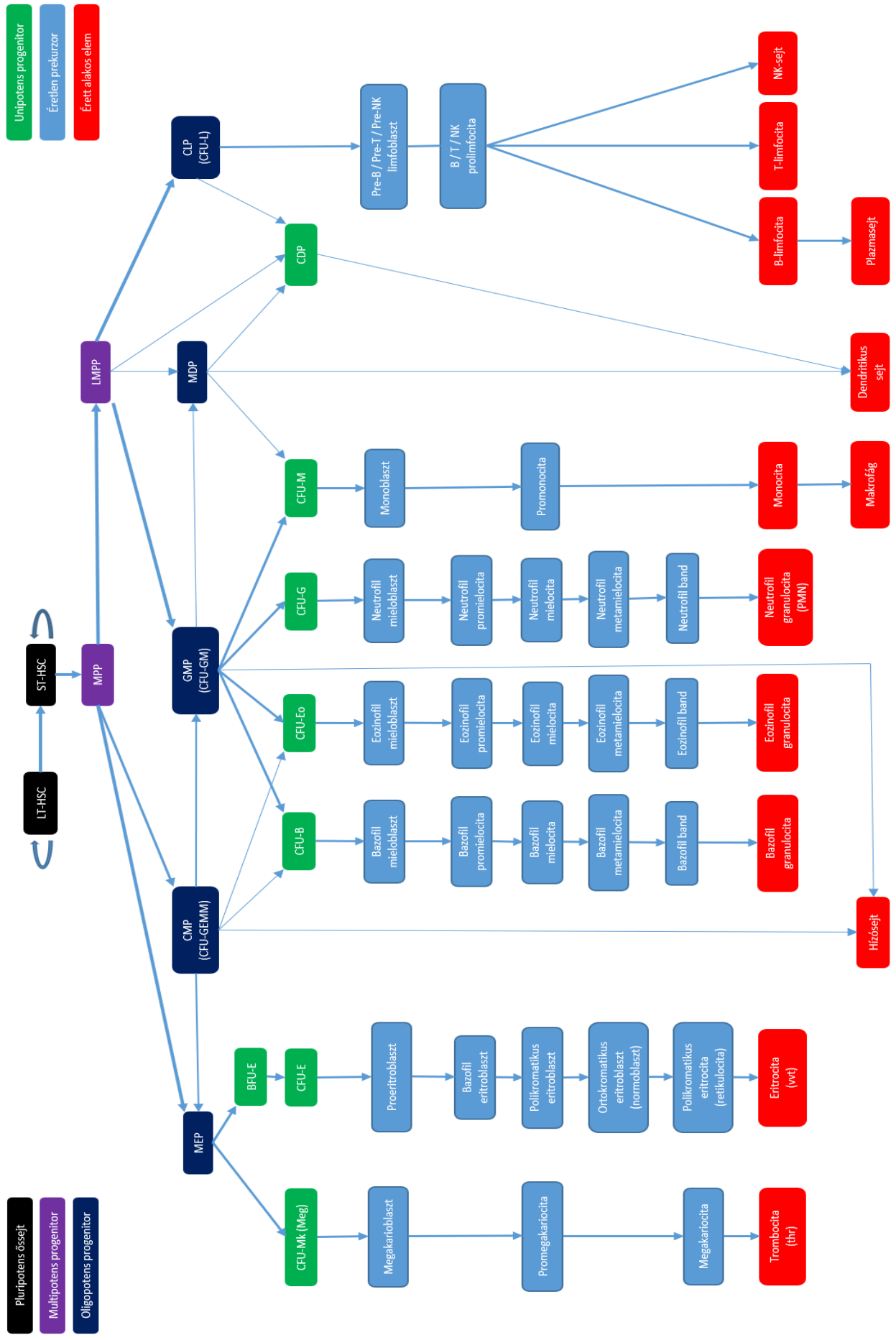
A hemopoézis a vér alakos elemeinek (vörösvértestek, vérlemezkék, fehérvérsejtek, úgymint granulociták, monociták, limfociták stb; ld. még 4. táblázatot) folyamatos, a szervezet aktuális igényeihez igazított utánpótlását biztosító (többnyire hierarchikus) folyamatok összessége [220, 221].

Ennek során a mezodermális eredetű *pluripotens hemopoetikus őssejtek* (jellemzőjük az élethosszig tartó önmegújító, ill. minden sejtvonallal történő differenciációs készség) *multipotens progenitorokat* (jellemzőjük a proliferációs, ill. minden sejtvonallal történő differenciációs készség) hoznak létre, melyek a további osztódásaik során több, majd egy sejtvonallal irányába elkötelezett (oligopotens, majd unipotens) progenitorokká alakulnak [222, 223, 224]. Ezek az elkötelezett progenitorok is osztódnak és differenciálódnak; utóbbi során éretlen előalakok (prekursorok) jönnek létre, melyek fokozatosan átalakulnak érett alakos elemekké, amelyek kilépve a vérbe (és a különféle szövetekbe) betöltik feladatukat (ld. 2. ábra). Míg az érett elemek és azok előalakjai morfológiai vizsgálattal is elkülöníthetőek, az őssejtek és a különféle progenitorok csak a sejt felszíni CD (cluster of differentiation) antigének alapján azonosíthatóak. (A CD molekulák funkcionálisan lehetnek szignáltranszdukciós folyamatokban résztvevő, ezáltal a sejtek „viselkedését” meghatározó receptorok vagy ligandok, ill. adhéziós molekulák is.) [225, 226]

A hemopoézis az embrionális korban először a szikhólyagban figyelhető meg (primitív hemopoézis a fogantatás utáni 19. naptól a 8. gesztációs hétig), majd az embrió AGM (aortagonád-mezonefrosz) régiójában folytatódik. A vérképzés a főtális időszakban fokozatosan (az 5. gesztációs héttől kezdve) a májba, a lépbe, ill. a placentába helyeződik át. A medulláris (csontvelőben történő) vérképzés a 4.-5. hónapban kezdődik, mely későbbiekben átveszi a dominanciát és folytatódik a születést követően is. Az életkor előrehaladtával a fiziológias vérképzés csak a koponyában, a gerinccsigolyákban, a medencecsontban, ill. a hosszú csöves csontok metafíziseiben észlelhető. Bizonyos tartósabban fennálló kórállapotokban (pl. CML – krónikus mieloid leukémia, mielofibrózis) extramedullárisan (májban, lépben) is történhet vérképzés. A limfociták teljes érése a csontvelőből való kilépést követően a nyirokszervekben (csecsemőmirigy, nyirokcsomók, lép) fejeződik be [227, 228].

Folyamat		Érett alakos elem	Fő funkciók	
Hemopoézis	Eritropoézis (helye: csontvelő)	Eritrocita (vörösvértest)	O ₂ (és CO ₂) transzport a tüdő és a szövetek közt	
	Trombopoézis (helye: csontvelő)	Trombocita (vérlemezke)	Vérrögképzés	
	Leukopoézis	Mielopoézis (helye: csontvelő)	Neutrofil granulocita (PMN)	Antimikrobiális (dominánsan antibakteriális) védelem; Természetes / veleszületett immunitás
			Eozinofil granulocita	Antimikrobiális (dominánsan parazita- és vírus-ellenes) védelem; Természetes / veleszületett immunitás; Allergiás reakció
			Bazofil granulocita	Természetes / veleszületett immunitás; Allergiás reakció
			Masztocita (szöveti hízósejt)	Természetes / veleszületett immunitás; Allergiás reakció
			Monocita (vérbeli forma) Makrofág (szöveti forma)	Antimikrobiális védelem; Természetes / veleszületett immunitás; Adaptív / szerzett immunitás segítése (antigén prezentáció); Elpusztult sejtek / sejtörmelék eltakarítása fagocitózissal
			Mieloid dendritikus sejt	Természetes / veleszületett immunitás; Adaptív / szerzett immunitás segítése (antigén prezentáció)
	Limfopoézis (helye: csontvelő és nyirokszervek)		T-limfocita (TC)	Szerzett / adaptív immunitás, celluláris immunválasz Fertőzött és tumoros sejtek elpusztítása (antivirális és tumor-ellenes védelem)
			B-limfocita (BC) Plazmasejt (aktivált, Ig-termelő BC)	Szerzett / adaptív immunitás, humorális immunválasz – immunglobulin-termelés; Antigén prezentáció
			Natural killer sejt (NKC)	Természetes / veleszületett immunitás Fertőzött és tumoros sejtek elpusztítása (antivirális és tumor-ellenes védelem)
			Lymphoid dendritikus sejt	Természetes / veleszületett immunitás; Adaptív / szerzett immunitás segítése (antigén prezentáció)

4. táblázat – A hemopoézis során létrejövő sejtek és azok funkciója



2. ábra (előző oldalon) – A hemopoézis sejtvonalaik differenciációs hierarchiája; LT-HSC: hosszú élettartamú hemopoetikus őssejt (fő feladata az önmegújítás, ezáltal az őssejt-pool fenntartása), ST-HSC: rövid élettartamú hemopoetikus őssejt (fő feladata a progenitorokká való differenciálódás), MPP: multipotens progenitor, LMPP: limfoid irányba előkészült multipotens progenitor, MEP: megakariocita-eritrocita progenitor, CMP: közös mieloid progenitor, CFU-GEMM: granulocita-eritrocita-monocita-megakariocita kolóniaformáló egység, GMP: granulocita-monocita progenitor, CFU-GM: granulocita-monocita kolóniaformáló egység, MDP: monocita-dendritikus progenitor, CLP: közös limfoid progenitor, CFU-L: limfocita kolóniaformáló egység, CFU-Mk (Meg): megakariocita kolóniaformáló egység, BFU-E: eritrocita fellángolásképző egység, CFU-B: bazofil kolóniaformáló egység, CFU-Eo: eozinofil kolóniaformáló egység, CFU-G: neutrofil kolóniaformáló egység, CFU-M: monocita kolóniaformáló egység, CDP: közös dendritikus progenitor, NK: természetes ölüsejt, thr: vérlemezke, vvt: vörösvértest, PMN: polimorfonukleáris (neutrofil) granulocita

A vérképzés a csontvelőn belül speciális, egy funkcionális egységet alkotó („niche”-nek nevezett) szöveti régiókban [229, 230, 231] történik, melyeket az alábbi elemek alkotnak: őssejtek és származékaik, csontvelő nem hemopoetikus sejtjei (szinuszoidális endotél sejtek, periciták, retikuláris sejtek, csontvelő sztrómasejtek, mesenchimális őssejtek, adipociták, oszteoblasztok), medulláris makrofágok, megakariociták, extracelluláris mátrix (ECM) elemei.

A medulláris hemopoetikus niche-sek funkcionálisan 2 csoportra oszthatóak:

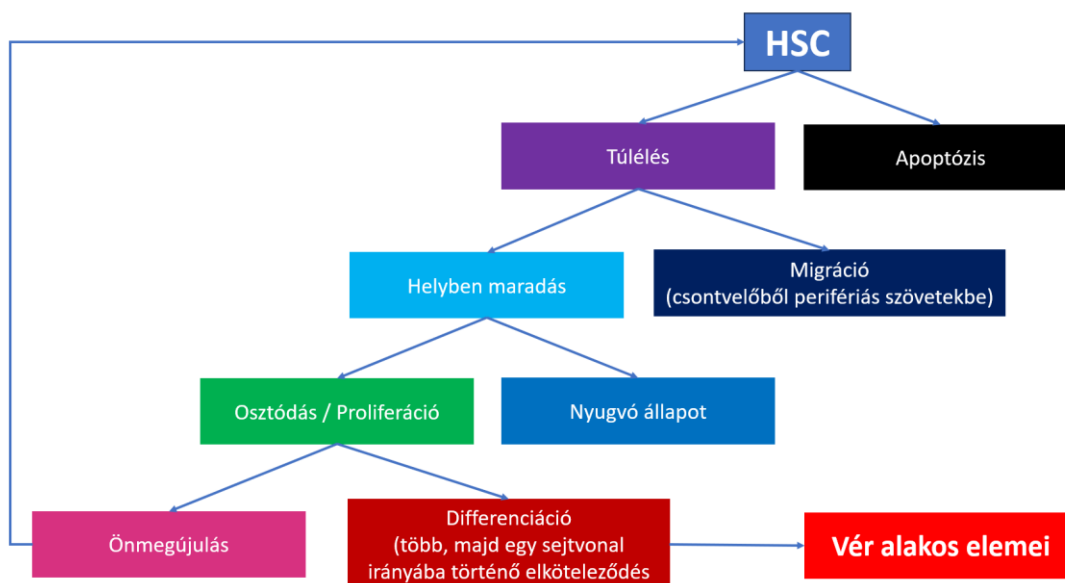
- Endoszteális oszteoblasztikus niche – perifériás csontvelőállomány; itt dominánsan nyugvó állapotú LT-HSC-k (hosszú élettartamú vérképző őssejtek) helyezkednek el
- Perivaszkuláris edoteliális niche – centrális, a szinuszoidok körül elhelyezkedő csontvelőállomány; itt proliferálódó és differenciálódó őssejtek, progenitorok és prekurzorok találhatóak

Ezek a funkcionális egységek biztosítják a vérképzés számára az ideális mikrokörnyezetet, és a bennük lezajló különféle szabályozó folyamatok nagyban befolyásolják az őssejtek (és progenitorok) sorsát („fate determination”, ld. 3. ábra), a differenciáció irányát (eritropoézis, trombopoézis, mielopoézis vagy limfopoézis), ill. annak ütemét [232, 233].

A niche-en belül a vérképzés szabályozásában az alábbi mechanizmusok érvényesülnek:

- Direkt sejt-sejt vagy sejt-ECM interakciók - sejt-felsőzíni molekulák, pl. integrinek, szelektinek vagy cadherineek által
- Humorális szabályozás - citokinek, pl. interleukinek (IL), tumornekrózis faktor (TNF), ill. növekedési / kolónia-stimuláló faktorok (CSF) által
 - Autokrin / parakrin (csontvelőben helyileg termelődő molekulák által)
 - Szisztémás (vérkeringésből származó molekulák által)

A humorális szabályozásban résztvevő fontosabb molekulákat és azok szerepét az 5. táblázat foglalja össze (félkövér betűvel kiemelve az őssejtekre és a kevésbé elkötelezett progenitorokra ható faktorok, normál betűvel az egyes sejtvonalak irányába elkötelezettebb progenitorokra és prekurzorokra ható faktorok) [234, 235].



3. ábra – Az őssejtek (HSC) sorsa („fate-determination”)

Molekula	Fő forrás	Fő célsejt	Funkció (vérképzés során)
IL-1	Monocita Makrofág Fibroblaszt Dendritikus sejt BC NKC	Csontvelői „niche” sejtei	Különbféle citokinek (pl. IL-6), növekedési faktorok (pl. GM-CSF, G-CSF) és adhéziós molekulák (pl. ELAM-1, ICAM-1) génexpressziójának fokozása
IL-2	TC	CLP	CLP differenciáció TC irányba
		TC	T-sejtek differenciációja, T-sejt szubpopulációk (helper, citotoxikus, regulatórikus) növekedése
IL-3 (multi-CSF)	TC Monocita Makrofág Sztrómasejt	MPP CMP GMP CFU-k prekurzorok	Célsejtek proliferációja és differenciációja (eritropoézis, trombopoézis, mielopoézis serkentése)
IL-4	Hízósejt TC Eozinofil granulocita Bazofil granulocita	BC	BC aktiváció, növekedés, plazmasejt-képződés, Ig-termelés modifikációja
		TC	TC differenciáció, proliferáció, aktiváció IL-4 termelés pozitív feedback
IL-5 (Eo-CSF)	Hízósejt TC	GMP CFU-Eo	Proliferáció és differenciáció (Eozinofil granulocita képzés)
		Eozinofil granulocita	Aktiváció
		BC	BC növekedés, Ig-szekréció stimulálása
IL-6	Monocita Makrofág TC Endotél sejt Fibroblaszt Hepatocita	MPP GMP	Proliferáció, differenciáció Neutrofil és bazofil granulociták, ill. monociták képzése
		BC	BC differenciáció, plazmasejt-képzés, Ig-szekréció stimulálása
	ST-HSC MPP	TC	TC növekedés és differenciáció IL-6 termelés pozitív feedback

5. táblázat – A hemopoézist befolyásoló fontosabb humorális faktorok

IL-7	Sztrómasejtek	MPP LMPP CLP	Célsejtek proliferációja és differenciációja (limfopoézis serkentése)
IL-12	Dendritikus sejt Monocita Makrofág Neutrofil granulocita	CLP	Proliferáció, differenciáció
		TC NKC	Proliferáció, differenciáció Citotoxikus aktivitás fokozása
IL-15	Dendritikus sejt Monocita Makrofág Neutrofil granulocita	TC NKC	Proliferáció, differenciáció Citotoxikus aktivitás fokozása
Interferonok	TC NKC Fibroblaszt	HSC MPP	IL-6 génexpresszió fokozása Alacsonyabb IFN dózis / akut hatás: proliferáció, differenciáció Magasabb IFN dózis / tartósabb hatás: kimerülés, apoptózis
TNF- α	Monocita Makrofág	CLP	Proliferáció, differenciáció (limfopoézis serkentése)
		TC	Aktiváció, proliferáció
Flt3 ligand	Sztrómasejtek TC NKC	MPP LMPP CLP	Proliferáció, differenciáció (limfopoézis serkentése, limfoid dendritikus sejtek képzésének serkentése)
SDF-1 (strómasejtekből származó faktor)	Sztrómasejtek	BC, TC Makrofág	Kemotaxis serkentése
		őssejtek és progenitorok	Migráció a csontvelőbe (fötális hemopoézis során)
		CLP	Proliferáció, differenciáció (limfopoézis serkentése)
SCF (őssejt-stimuláló faktor)	csontvelői „niche” sejteji	HSC	Életképesség és önmegújító képesség fenntartása / serkentése
		MPP CMP GMP CFU-k prekursorok	Célsejtek proliferációja és differenciációja (eritropoézis, trombopoézis, mielopoézis serkentése)
GM-CSF	Monocita Makrofág TC NKC Hízósejt Endotél sejt Fibroblaszt	HSC	Mobilizáció csontvelőből
		MPP CMP GMP mielopoetikus CFU-k mielopoetikus prekursorok	Célsejtek proliferációja és differenciációja (elsősorban mielopoézis serkentése)
		Neutrofil granulocita	Kemotaxis Funkció serkentése
G-CSF	Id. GM-CSF	HSC	Mobilizáció csontvelőből
		GMP CFU-G Neutrofil prekursorok	Neutrofil granulociták képzésének serkentése
		Neutrofil granulocita	Kemotaxis Funkció serkentése
M-CSF	Id. GM-CSF	GMP CFU-M Monocita prekursorok	Monociták / makrofágok képzésének serkentése
		Monocita Makrofág	Kemotaxis Funkció serkentése
EPO (eritropoetin)	vese kortex O ₂ -szenzitív fibroblasztok	MEP BFU-E CFU-E Eritrocita prekursorok	Eritrociták képzésének serkentése
TPO (trombopoetin)	Máj parenchimális és endoteliális sejtek	MEP CFU-Mk(Meg) Trombocita prekursorok	Megakariociták, ill. trombociták képzésének serkentése
	Vese proximális kanyarulatatos csatorna sejteji		

5. táblázat (folytatás) – A hemopoézist befolyásoló fontosabb humorális faktorok

A direkt interakciók és a humorális faktorok különféle (itt nem részletezett) intracelluláris szignáltranszdukciós, ill. transzkripciós folyamatokat generálnak, melyek végső soron meghatározzák a hemopoetikus sejtek sorsát [236, 237].

Nyugalmi viszonyok közt a vérképzés alapvetően a különféle alakos elemek fiziológias turnoveréből (vörösvértestek: 60-120 nap, vérlemezkék: 5-9 nap, fehérvérsejtek: pár óra - évek) adódó veszteségek pótlását biztosítja (*nyugalmi / steady-state hemopoézis*).

Különféle stresszhatásokra (pl. hipoxia, anémia, infekció, gyulladás stb.) a vérképzés rövid időn belül jelentős mértékben képes növelni a különféle sejtvonalak proliferációs és differenciációs aktivitását, ezáltal az elhasználódott / hiányzó alakos elemek termelését, a szervezet aktuális igényeinek megfelelően, plasztikusan. Vérzés, anémia, ill. hipoxia esetén elsősorban a vörösvértestek abszolút / relatív hiánya miatt az eritropoézis fokozódik (bizonyos esetekben nem csak a csontvelőben, hanem extramedullárisan, pl. a lépben is), míg a többi sejtvonal képzése háttérbe szorul. Fertőzés, gyulladás során elsősorban a mieloid immunsejtek hiányával kell számolni, mely a mielopoézis fokozódását eredményezi, a többi medulláris sejtvonalat háttérbe szorítva. Az akcelerált vérképzés során a perifériás vérben normál körülmények közt nem megtalálható éretlen előalakok jelennek meg. Ezen folyamatok összességét *hemopoetikus stressz-válasznak* nevezzük [238, 239, 240, 241, 242, 243].

A fertőzés és gyulladás hatására kialakuló hemopoetikus stressz-válasz iniciálásában és szabályozásában nagy szerepe van az alábbi molekuláknak: IL-1, IL-6, TNF- α , interferonok, GM-CSF, G-CSF. Ezen citokinek részben a vérkeringés révén kerülnek a csontvelőbe, de, újabb vizsgálatok alapján a csontvelőbeli őssejtek és progenitorok (összefoglaló megnevezésük: HSPCs – haemopoietic stem- and progenitor cells) is nagy mennyiségben képesek termelni ezeket a különféle PAMP (kórokozóhoz társuló molekuláris mintázat) és DAMP (károsodáshoz társuló molekuláris mintázat) molekulák hatására az ezen sejtek felszínén is megtalálható speciális mintázatfelismerő receptorok (PRRs – pattern recognition receptors, pl. TLR – Toll-like receptor), ill. az ezekhez kapcsolódó, NF- κ B (kappa B transzkripciós faktor) által mediált szignáltranszdukciós út aktiválása révén. Az így termelődő citokinek a továbbiakban autokrin / parakrin módon képesek serkenteni a vérképzést.

A PAMP (pathogen associated molecular pattern) a kórokozókból származó molekulák, pl. lipopoliszacharidok, peptidoglikánok, lipoproteinek, RNS, DNS stb. gyűjtőneve.

A DAMP (danger / damage associated molecular pattern) a fertőzés által érintett / károsodott sejtekből származó intracelluláris molekulák, pl. HMGB1, hősokk fehérjék (HSPs), hisztonok, mikro-RNS, mitokondriális RNS vagy DNS stb. gyűjtőneve.

A legújabb vizsgálatok alapján a mintázatfelismerő receptorok (PRRs) aktiválódása a citokin-termelés serkentésén túl az HSPCs gyors proliferációját és (dominánsan mieloid irányú) differenciációját képesek önmagukban is kiváltani.

A HSPCs PAMP és DAMP molekulákra adott direkt és indirekt reakciói lehetővé teszik, hogy a hemopoetikus rendszer gyorsan és hatékonyan tudjon reagálni a fertőzés okozta (az immunsejtek fokozott felhasználódása miatti) perifériás sejtszám-változásra.

A kritikus állapotú betegek kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata kapcsán az első kérdésünk az volt, hogy a fenn leírt hemopoetikus stressz-válasz megfigyelhető-e COVID-19 fertőzött betegeknél, ill., hogy ez milyen összefüggést mutat a betegek sorsával.

2.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) és miopátia (CIM)

A CIP (critical illness polyneuropathy) a kritikus állapotú betegeknél (általában az intenzív osztályos ellátás során) kialakuló, a perifériás idegeket érintő szenzoros és motoros axonális polineuropátia (szignifikáns demielinizáció nélkül), melyre jellemző a kétoldali szimmetrikus végtaggyengeség / -bénulás, a légzőizmok gyengesége, (gépi lélegeztetett betegeknél) a lélegeztetőgépről való leszoktatás nehézsége, a csökkent / hiányzó mélyreflexek, ill. a szenzoros deficit. A CIP-hez nagyban hasonlít a CIM (critical illness myopathy), de itt a kórfolyamatban a vázizmok érintettek, ezáltal szenzoros tünetek nem észlelhetőek. Az izolált CIP ritka, általában társul hozzá CIM – ez a kórkép a CIPNM (critical illness polyneuropathy). Újabban a légzőizmokat érintő gyengeséget (RMW – respiratory muscle weakness) megkülönböztetik a végtagokat érintő gyengeségtől. Ezen betegségek közös elnevezése az ICU-AW (intensive care unit acquired weakness) vagy CIAW (critical illness associated weakness), rövidebben CIW (critical illness weakness) [244, 245, 246, 247, 248, 249, 250].

A CIAW jelentőségét az adja, hogy fennállása esetén a betegek elhúzódó gyógyulásával kell számolni, a lélegeztetett betegeknél nehezzé (akár kivitelezhetetlenné) válik a lélegeztetőgépről való leszoktatás, gyakoribbak a különféle, csökkent izomerőből / kevesebb mozgásból adódó szövődmények (pl. dekubitusz, mélyvénás trombózis, bronchopneumónia stb.), ami növeli a betegek mortalitását, emellett az intenzív osztályos és kórházi tartózkodás hossza nyúlik, a betegellátó személyzet terhelése növekszik és emelkednek a kórházi költségek is. Mindezekon túl a betegek hosszútávú életminősége romolhat, a normál életbe való visszatérés, a teljes rehabilitáció esélye csökkenhet. CIM esetén a prognózis, ill. a teljes funkcionális felépülés esélye jobb, mint az idegeket is érintő CIP vagy CIPNM kapcsán [251, 252, 253, 254, 255].

A CIAW az intenzív osztályon kezelt betegek kb. 25-50%-ában jelentkezik, de szeptikus betegeknél ez akár 60% felett is lehet, többszervi elégtelenség (MOF) esetén egyes vizsgálatok szerint elérheti a közel 100%-ot is [256, 257].

A betegség(ek) hátterében leggyakrabban SIRS, szepszis, ill. többszervi diszfunkció (MODS) vagy elégtelenség (MOF) áll, de ezek mellett / ezekhez társulóan egyéb rizikófaktorok is azonosíthatóak voltak, melyeket a 6. táblázat foglal össze [258, 259, 260, 261].

Kórállapot	<ul style="list-style-type: none"> • SIRS / szepszis / MODS-MOF • ARDS • Hiperglikémia • Hipoalbuminémia • Veseelégtelenség • Súlyos általános állapot / előrehaladott betegség
Beavatkozás	<ul style="list-style-type: none"> • Tartósabb gépi lélegeztetés • Vazopresszorok alkalmazása • Immobilizáció • Parenterális táplálás • Művesekezelés • Bizonyos gyógyszerek (ált. nagyobb dóziszú / tartós alkalmazás esetén) <ul style="list-style-type: none"> – szteroidok – NMBA-k (izomrelaxánsok) – aminoglikozid antibiotikumok – szedatívumok
Egyéb	<ul style="list-style-type: none"> • Hosszabb intenzív osztályos tartózkodás • Női nem • Magasabb életkor

6. táblázat – a CIAW rizikófaktorai

A CIAW kialakulásában a SIRS / szepszis háttérében álló diszregulált immunválasz („citokin-vihar”, a proinflammatorikus citokinek, pl. IL-1, IL-6, TNF- α stb. túlsúlya, az antiinflammatorikus citokinek, pl. IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 alacsonyabb szintje) alapvető jelentőségű, mely a 7. táblázatban összefoglalt, egymással is összetett kapcsolatban álló patofiziológia faktorok révén vezet generalizált izomgyengeséghez. Attól függően, hogy mely faktorok dominálnak, neuropátia, miopátia vagy neuro-miopátia manifesztálódik. Ezek a faktorok eleinte csak funkcionális változásokat okoznak az idegekben és az izmokban, melyek potenciálisan reverzibilisek. Később, a patofiziológiai tényezők tartósabb fennállása esetén, strukturális eltérések is jelentkeznek, melyek (azok súlyosságától függően) kevésbé hajlamosak a gyógyulásra, ezáltal tartósabb panaszokat okozhatnak [247, 249, 262, 263, 264].

Elektromos eltérések	<ul style="list-style-type: none"> • Na-ioncsatorna diszfunkció • Sejtmembrán depolarizáció • Sejtmembrán ingerelhetetlensége • Izomsejtek Ca-homeosztázisának felborulása • Szarkoplazmatikus retikulum excitációs-kontrakciós kapcsolásának megváltozása
Microvaszkuláris eltérések	<ul style="list-style-type: none"> • Vazodilatáció • Fokozott vaszkuláris permeabilitás • Hipoalbuminémia • Endoneurális ödéma • Aktivált leukociták extravazációja, lokális citokin-termelés • Mikrotrombus-képződés, mikrocirkulációs zavar • Szöveti hipoxia
Metabolikus eltérések	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonháztartás felborulása (katabolikus- / stressz-hormonok túlsúlya) • Hiperglikémia • Relatív glutamin hiány • Fokozott proteolízis (calpain és kaspáz, ill. ubiquitin-lizoszóma útvonalak aktiválódása)
Bioenergetikai elégtelenség	<ul style="list-style-type: none"> • Oxidatív szabadgyök (ROS) képzés fokozódása • Antioxidáns kapacitás csökkenése • Mitokondriális diszfunkció – ATP hiány • Apoptózis

7. táblázat – CIAW főbb patofiziológiai faktorai

A CIP és a CIM főbb klinikai jellegzetességeit a 8. táblázat foglalja össze. A kórállapotok korai felismerését nehezíti, hogy a kritikus állapotú betegek jelentős részétől (az eleve fennálló eszmélet- vagy tudatzavar, ill. analgetikum- és / vagy szedatívum-hatás miatt) érdemi anamnézis nem, vagy csak korlátozottan felvehető, emellett (szintén a fenti okokból adódóan) az izomerő, a szenzorium és a reflexek fizikális vizsgálata is erősen korlátozott. A különféle elektrofiziológiai vizsgálatok, mint pl. a különféle idegek ingervezetési tulajdonságait mérő NCS (nerve conduction studies), a NMJ (neuromuszkuláris junction) funkcióját leképező RNS (repetitive nerve stimulation), az izmok aktivitását vizsgáló EMG (elektromiográfia) és (ezek kivitelezhetetlensége esetén alkalmazott) DMS (direct muscle stimulation) sokat segíthetnek a CIP, CIM és CIPNM korai diagnózisában és differenciálásában; használatukat korlátozza, hogy

nem minden intenzív osztályon elérhetőek, ill. a kritikus állapotból adódó szöveti ödéma, ill. perifériás hipotermia nagyban csökkenti szenzitivitásukat, emellett számolnunk kell az intenzív osztályon használt különféle elektromos eszközökkel kapcsolatos interferenciával is. Bizonytalan, ill. elhúzódó esetekben alkalmazhatunk szövettani mintavételt, de ennek kapcsán számolnunk kell az invazív beavatkozás szövődményeinek lehetőségével [244, 259, 265, 266, 267].

Az intenzív osztályon a betegek izomgyengeségének hátterében számos ok állhat, ezeket a 9. táblázat foglalja össze. Nagy általánosságban elmondható, míg a CIAW körébe tartozó kórképeknél a tünetek a kritikus állapot folyamányaként, az intenzív osztályos felvételt követően alakulnak ki, addig más (a táblázatban szereplő) esetekben az izomgyengeség az intenzív osztályos felvétel oka, azt megelőzően is már észlelhető. Ennek figyelembevételével elmondható, hogy a differenciáldiagnózis felállításában nagy jelentőségű az intenzív osztályra érkező betegek neurológiai státuszának rögzítése, a felvételkor már fennálló neurológiai deficitiek felismerése [246, 248, 268].

A CIAW-nak jelen állás szerint specifikus kezelése nincs, viszont nagyban csökkenthetjük kialakulásának esélyét, rövidíthetjük tartamát az alábbi „profilaktikus” módszerekkel [269, 270, 271]:

- A SIRS / szepszis, ill. szervi diszfunkciók mihamarabbi felismerése és adekvát kezelése
- Megfelelő vércukor-kontroll intenzív inzulinterápiával
- Táplálás optimalizálása (megfelelő energia- és protein-bevitel)
- Rizikófaktorokként azonosított beavatkozások (ld. fenn) kerülése, használatuk lehetőség szerinti limitálása
- Minél hamarabb (a vitális paraméterek stabilizálódását követően azonnal) elkezdett fizioterápia, mobilizálás

A kritikus állapotú betegek kimenetelét befolyásoló tényezők vizsgálata kapcsán a második kérdésünk az volt, hogy a szeptikus betegekben kialakuló CIP kapcsán észlelhető elektrofiziológiai eltérések az időben előre haladva hogyan változnak, ill., hogy ezek milyen összefüggést mutatnak a beteg klinikai állapotával és kimenetelével.

		CIP	CIM
Fő etiológiai faktor(ok)		<ul style="list-style-type: none"> SIRS / szepszis / MOF 	<ul style="list-style-type: none"> SIRS / szepszis / MOF tartósabb NMBA használat kritikus állapot ellátása során nagyobb dózisu szteroid használat kritikus állapot ellátása során
Klinikai tünetek (általában csak a betegség késői fázisában detektálhatóak)		<ul style="list-style-type: none"> Kétoldali szimmetrikus petyhüdt végtaggyengeség / -bénulás (disztálisan dominánsabb) Légzőizmok gyengesége, lélegeztetőgépről való leszoktatás nehézsége (kardiorespiratórikus okok kizárásával) Arc- / szemizmok megkíméltek Szenzoros deficit Csökkent / hiányzó végtagi mélyreflexek 	<ul style="list-style-type: none"> Kétoldali szimmetrikus petyhüdt végtaggyengeség / -bénulás (proximálisan dominánsabb) Légzőizmok gyengesége, lélegeztetőgépről való leszoktatás nehézsége (kardiorespiratórikus okok kizárásával) Arc- /szemizmok megkíméltek Nincs szenzoros deficit Csökkent / hiányzó végtagi mélyreflexek
Elektrofiziológiai eltérések (gyakran már a betegség korai fázisában is észlelhetőek)	NCS	<ul style="list-style-type: none"> CMAP: csökkent amplitudó, normál szélesség SNAP: csökkent amplitudó Normál vezetési idő és disztális látencia 	<ul style="list-style-type: none"> CMAP: csökkent amplitudó, de kiszélesedett SNAP: normál Normál vezetési idő és disztális látencia
	RNS	<ul style="list-style-type: none"> normál 	<ul style="list-style-type: none"> normál
	EMG	<ul style="list-style-type: none"> nyugalomban: abnormális spontán aktivitás (fibrillációs potenciálok, pozitív éles hullámok) akaratlagos izomkontrakció során (csak kooperatív betegekben vizsgálható): <ul style="list-style-type: none"> csökkent recruitment hosszú tartamú, magas amplitudójú polifázikus MUAP (reinnerváció során) 	<ul style="list-style-type: none"> nyugalomban: abnormális spontán aktivitás (fibrillációs potenciálok, pozitív éles hullámok) akaratlagos izomkontrakció során (csak kooperatív betegekben vizsgálható): <ul style="list-style-type: none"> korai teljes vagy normál recruitment rövid tartamú, alacsony amplitudójú MUAP
	DMS	<ul style="list-style-type: none"> közel normál válasz 	<ul style="list-style-type: none"> csökkent / hiányzó válasz
Laboratóriumi eltérések (nem specifikusak)		<ul style="list-style-type: none"> IL-6 emelkedett (alapbetegségtől függő mértékben) 	<ul style="list-style-type: none"> IL-6 emelkedett (alapbetegségtől függő mértékben) CK emelkedés (változó mértékű) Mioglobinuria (súlyos esetekben)
Szöveti eltérések (biopszia)		<ul style="list-style-type: none"> Disztális szenzoros és motoros idegek axonális degenerációja gyulladás nélkül Izmok denervációs atrofija 	<ul style="list-style-type: none"> Vastag filamentum (miozin) veszteség II. típusú (gyors) izomrostok atrofija Izomnekrózis

8. táblázat – a CIP és a CIM főbb klinikai jellegzetességei (NCS - ideg ingervezetési vizsgálat, RNS - ismétlődő idegi ingerlés, EMG - elektromiográfia, DMS - közvetlen izomingerlés, CMAP - összetett izom akciós potenciál, SNAP - érzőideg akciós potenciál, MUAP - izomegység akciós potenciál)

Gerincvelőt érintő betegségek	<ul style="list-style-type: none"> • Gerincvelő-sérülés • Gerincvelő iszkémia / infarktus • Epidurális abszcesszus • Transzverzális mielitisz • Poliomielitisz • Amiotrófiás laterálszklerózis (ALS)
Perifériás idegeket érintő betegségek	<ul style="list-style-type: none"> • Guillain-Barre szindróma (GBS) • Porfíria • Vaszkulitisz okozta neuropátia • Toxikus (pl. nehézfém okozta) neuropátia • Kompresszió okozta neuropátia • Mononeuritisz multiplex • Szarkoidózis okozta neuropátia
Neuromuszkuláris junkciót érintő betegségek	<ul style="list-style-type: none"> • Elhúzódó izomrelaxáns (NMBA) hatás (posztoperatív időszakban) • Miaszténia grávisz (MG) • Lambert-Eaton szindróma • Botulizmus • Szervesfoszfát mérgezés • Tetradotoxin mérgezés
Izombetegségek	<ul style="list-style-type: none"> • Elektrolitzavar (pl. hipokalémia, hipermagnezémia, hipofoszfatémia) okozta izomfunkció-zavar • Rabdmiolízis • Toxikus miopátiák • Izomdisztrófiák • Polimiozitisz / dermatomiozitisz • Metabolikus miopátiák • Mitokondriális miopátiák

9. táblázat – CIAW differenciáldiagnózisa

2.3 A kritikus állapotú betegek transzportja

A kritikus állapotú betegek egészségügyi ellátóhelyre való beszállítása (primer transzport), ill. a különböző ellátóhelyek közti szállítása (szekunder transzport) számos, a kimenetelt rontó kockázatot rejt magában, ami jelentős kihívást jelent a szállításban résztvevők számára. A szállítás alatti potenciális komplikációk és azok rizikófaktorainak ismerete, ill. ezek megelőzése, sz.sz. ellátása a kritikus állapotú betegek transzportjának legfontosabb elemei [272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280]. Az alábbiakban a fenn nevezett szempontok vázlatos összefoglalása olvasható.

A szállítás során az alábbi gyakoribb komplikációkkal lehet számolni:

- Beteg általános állapotának / vitális paramétereinek heveny rosszabbodása a transzport alatt korlátozott ellátási lehetőségek mellett
 - Légúti obstrukció
 - Gázcsere-zavar (hipoxia és / vagy hiperkapnia), légzésmechanika romlása (bronchospasmus), beteg-gép aszinkronitás
 - Vérzés
 - Hemodinamikai megingás
 - Fájdalom
 - Nyugtalanság / zavartság
 - ICP (intrakraniális nyomás) emelkedés
 - Hipotermia
 - Legrosszabb eshetőségként: légzés- és keringésleállás
- Arteficiális eszközök (pl. endotracheális tubus, vaszkuláris eszközök, táplálózsondák, húgyúti katéterek, drének, epidurális- / paravertebrális- / plexus blokádok kanüljei) véletlen / beteg általi (ritkán szándékos) diszlokációja, csatlakozások diszkonnekciója
- Beteg traumás sérülése / meglevő sérülések súlyosbodása, destabilizálódása
- Műtéti varratok szétválása
- A transzportált beteg környezetére veszélyes kórokozók (CAVE: MRK fertőzés / hordozás, COVID-19) disszeminációja

A betegtranszport alatti szövődmények esélyét fokozzák az alábbi rizikófaktorok:

- Beteggel kapcsolatos faktorok:
 - Instabil vitális funkciók / elégtelen stabilizáció
 - Súlyos / előrehaladott társbetegségek
 - Zavartság / agitáltság / kooperáció hiánya
 - Közvetlen műtét utáni állapot
 - In situ arteficiális eszközök / ezek elégtelen rögzítése
- Ellátást végzőkkel kapcsolatos tényezők
 - Egyén szintjén

- Nem megfelelő fizikális / mentális állapot (pl. betegség, kimerültség, alkohol- / kábítószer-hatás, másnaposság stb.)
- Felkészültség / gyakorlat hiánya
- Team szintjén
 - Elégtelen létszám
 - Nem tisztázott feladatok / terv
 - Nem megfelelő kommunikáció
- Rendszerhiba
 - Tárgyi feltételek hiánya
 - Személyi feltételek hiánya
 - Protokollok / betegutak hiánya
 - Minőségbiztosítás / audit hiánya
 - Rendszeres képzés hiánya

A kritikus állapotú betegek szállításában résztvevő ellátók alapvető feladata a fenn említett potenciális szövődmények, ill. azok rizikófaktorainak kiküszöbölése. Ennek céljából az alábbi feladatok elvégzése alapvető:

- Transzport valós szükségességének megállapítása az alábbiak figyelembevételével:
 - A transzport indokolt, amennyiben:
 - Az adott helyen az aktuális személyi és tárgyi feltételek nem teszik lehetővé a beteg állapotának (további) javítását
 - A transzport célállomásán végzett ellátás (emelt szintű monitorozás, diagnosztikus és / vagy terápiás beavatkozások) érdemben javítja a beteg gyógyulásának esélyeit
 - Kerülendő:
 - Betegellátás kapcsán kialakult, elkerülhető szövődményekből adódó, nem tervezett transzport (→ adekvát ellátással megelőzhető)
 - Felesleges (a beteg sorsát / terápiáját érdemben nem befolyásoló, ill. a várható haszonnál nagyobb kockázattal járó) transzport (→ rizikóbecslés)
- Transzport előkészítése (CAVE: protokoll / csekklista használata)
 - Egyeztetés fogadóállomással
 - Fogadóképesség
 - Ellátási igény
 - Várható érkezés / fogadás időpontja
 - Legrövidebb biztonságosnak minősíthető útvonal
 - Beteg transzportra való alkalmasságának felmérése, a beteg állapotának stabilizálása (az időfaktor és az adott ellátóhely adta lehetőségek figyelembevételével)
 - Azonnali ellátást igénylő eltérések azonosítása
 - Manifeszt (külső) vérzés → vérzéscsillapítás
 - Légzés- és keringésleállás → kardiopulmonális reszuszcitáció
 - Továbbiakban ABCDE gyorsvizsgálati és -beavatkozási séma alkalmazása

- A: airways – Légutak
- B: breathing – Légzés (oxigenizáció, CO₂-elimináció, légzésmechanika, központi idegrendszeri drive)
- C: circulation – Keringés (töltöttség, vénás visszaáramlás, szívizomzat kontraktilitása, vaszkuláris tónus, ill. a szív ingerképzése és -vezetése)
- D: disability – Idegrendszeri funkciók (VC-szint, éberségi szint, tudat, fájdalom, gócjelek, görcsaktivitás)
- E: egyéb (a transzport alatt potenciálisan destabilizálódó tényezők, pl. sav-bázis és ionháztartás, testhőmérséklet stb.)
- CAVE: az arteficiális eszközök helyzetének és funkcióképességének ellenőrzése és megfelelő rögzítése
- Transzport alatt szükséges műszerek, eszközök és gyógyszerek előkészítése, meglétük / működőképességük ellenőrzése
 - Szállítóeszköz (megfelelő méretű és felszereltségű)
 - Betegágy / kocsi
 - Mentőautó
 - Légi eszköz
 - Speciális betegmozgatási és rögzítési eszközök (pl. lapáthordágy, board, vákummatrac, nyakrögzítő, végtagi rögzítősínek stb.)
 - Betegőrző monitor (alapvető funkciók: EKG, noninvazív vérnyomásmérés, pulzoximetria, kapnográfia, termometria; opcionális: invazív vérnyomásmérés)
 - Defibrillátor (lehetőleg monitorral integráltan)
 - Mechanikus mellkaskompressziós eszköz (pl. LUCAS)
 - AMBU-ballon (O₂-rezervoárral és PEEP-szeleppel)
 - Különféle típusú / méretű lélegeztető maszkok (NIV maszk is)
 - Lélegeztetőgép (invazív és noninvazív lélegeztetésre is alkalmas, dedikált transzport lélegeztetőgép)
 - Gyógyszeradagoló pumpák (fecskendő és volumetrikus)
 - Feltöltött O₂-palack (megfelelő reduktorral) és akkumulátorok
 - Előre összeállított és rendszeresen ellenőrzött tartalmú transzport táskák
 - Oxigénterápia eszközei (orrszonda / egyszerű maszk / rezervoár maszk / Venturi-maszk)
 - Légútbiztosítás eszközei (nehéz légútbiztosításra is felkészülve)
 - ✓ Különféle méretű endotracheális tubusok
 - ✓ Nyársak (tubusmerevítő, bougie, tubuscserélő katéter)
 - ✓ Laringoszkóp (különféle típusú és méretű lapocokkal) + videolaringoszkóp
 - ✓ Különféle méretű és típusú extraglottikus eszközök (oro- / nazofaringeális tubusok, laringeális maszkok és / vagy laringeális tubusok)
 - ✓ Konikotómias szett (szike, vezetőnyárs, tubus)

- ✓ Légutak rögzítésének eszközei (cuff-felfúvó fecskendő, rögzítőszalag)
- ✓ Légutak leszívásának eszközei (flexibilis / merev leszívókatéterek, összekötőcsövek, taposó- / motoros pumpa)
- ✓ Endotracheális tubus lefogására dedikált fogó (CAVE: intubált beteg transzport lélegeztetőgépre való áthelyezése során a tubus lefogása javasolt a létrejövő alveoláris derecruitment / következményes deszaturáció kiküszöbölése és, légúti fertőző betegség fennállása esetén, a környezetre potenciálisan veszélyes aeroszolok kijutásának megelőzése céljából)
- Gyógyszerbeviteli út biztosításának / gyógyszerelés eszközei
 - ✓ Különbéféle intravaszkuláris kanülök / intraosseális kanül
 - ✓ Strangulátor, bőrfertőtlenítő, gézlapok, ragasztószalag, öntapadó kanülrögzítő
 - ✓ Infúziós szerelékek, összekötőcsövek, hármascsapok
 - ✓ Tűk, fecskendők
- Gyógyszerek (legfontosabbak):
 - ✓ Újraélesztés (CPR) gyógyszerei (adrenalin, amiodarone)
 - ✓ Antiaritmiás szerek (atropin, amiodarone, adenosine)
 - ✓ Vazopressorok (noradrenalin, adrenalin)
 - ✓ Antihipertenzívumok (urapidil, glyceril trinitrate)
 - ✓ Bronchodilatátorok (fenoterol, ipratropium)
 - ✓ Analgetikumok (tramadol, metamizole)
 - ✓ Szedatívumok (propofol, midazolam)
 - ✓ Antiepileptikumok (diazepam, levetiracetam)
 - ✓ Infúziók (balanszírozott oldatok, fiziológiás sóoldat)
- Egyéb (pl. fonendoszkóp, védőkesztyűk, defibrillátor kontaktzselé)
- Team felállítása (minimálisan szükséges 3 fő; CAVE: feladatok dedikálása, szállítási terv megbeszélése a csapattagokkal):
 - Kritikus állapotú beteg szállítására kiképzett orvos / mentőtiszt
 - Ápoló / asszisztens
 - Beteghordó / mentősofőr / -pilóta
- Transzport biztonságos lebonyolítása (CAVE: életfunkciók folyamatos, megfelelő szintű monitorozása és sz.sz. támogatása; csapattagok közti megfelelő együttműködés és kommunikáció)
- Átadás / átvétel (lehetőség szerint az ISBAR kommunikációs formula használatával, ld. 11. táblázat)
- Dokumentáció
- Minőségbiztosítás (auditok, képzés)

I (identification)	A beteg ellátását végző csapatvezető bemutatkozása (név, beosztás) A beteg alapvető adatai (név, életkor)
S (situation)	Az aktuális problémára vonatkozó legfontosabb információk
	<p>Részletes információk sürgősségi ellátás keretei közt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vezető panaszok / tünetek <ul style="list-style-type: none"> – Jellege (fájdalom esetén: súlyosság, minőség, hely, kisugárzás) – Kezdetének körülményei – Provokatív / palliatív faktorok – Időbeli lefolyása / változása • Elvégzett diagnosztikus eljárások során észlelt fontosabb eltérések • Iránydiagnózis • Alkalmazott terápia / annak hatása
	<p>Részletes információk perioperatív ellátás keretei közt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sebészeti ellátás vonatkozásában: <ul style="list-style-type: none"> – Műtét indikációja – Elvégzett műtét (behatolás helye / módja, rezekált részek, anasztomózisok / bypassok, implantátumok / graftok, ill. a műtét és az esetleges vaszkuláris kirekesztés / kardiopulmonális bypass időtartama) – Műtėti területtel összefüggő csövek, drének pozíciója, funkciója – Műtét alatti (sebészeti) szövődmények (pl. nehezen kontrollálható vérzés, üreges szerv perforációja, kontamináció stb.) • Aneszteziológiai ellátás vonatkozásában: <ul style="list-style-type: none"> – Aneszteziológiai módszer, alkalmazott gyógyszerek, tartam – Alkalmazott infúziók mennyisége, minősége – Melegítés (vagy annak hiánya) – Vérvesztés (mért / becsült) – Alkalmazott vérkészítmények minősége, mennyisége – Aneszteziológiai szövődmények (pl. nehéz légútbiztosítás, aspiráció, anafilaxia, lélegeztetési nehézségek, vérnyomás-ingadozás, aritmia, malignus hipertermia, ébresztés során észlelt reziduális anesztetikumhatás stb.) – Intraoperatív alkalmazott diagnosztikus eljárások (pl. ECHO - szívultrahang, VG - vérgáz, ClotPro - bedside hemosztázis vizsgálat stb.) során észlelt fontosabb eltérések
B (background)	Fontosabb korábbi betegségek / balesetek / műtétek Rendszeresen szedett gyógyszerek Allergiák / gyógyszer-túlérzékenység Beteg egyéb adatai: testtömeg, magasság, lakóhely (amennyiben releváns)
A (assessment)	A beteg aktuális fizikális státusza (ABCDE séma alapján)
R (recommendation / request)	A beteg ellátására vonatkozó javaslatok / kérdések tisztázása <ul style="list-style-type: none"> • Szükséges további diagnosztikus tevékenység • Monitorozási szükséglet, paraméterek célértékeinek megállapítása • Terápiás terv fontosabb elemei (postoperatív eseteknél különös tekintettel az analgéziára és szedációra, ulkusz- és trombózis-profilaxisra, enterális / parenterális táplálásra, infúziókra, antibiotikumokra)

11. táblázat – az ISBAR kommunikációs formula használata átadás / átvétel során

3. Célkitűzések

1. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nagyerdei Campusán 2021. február 1. és 2021. március 31. között kezelt valamennyi COVID-19-ben szenvedő betegekben annak tanulmányozását tűztük ki célul, hogy megfigyelhető-e összefüggés a hemopoetikus stressz-válasz és a betegek kritikus állapota, valamint a betegség fatális kimenetele között.
2. Egy második analízis során (ugyanezen betegcsoportban) arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy a hemopoetikus stressz-válasz valamelyik paramétere alkalmas-e az intenzív ellátást igénylő betegekben a prognózis becslésére.
3. Második vizsgálatunkban szeptikus betegekben prospektíve követtük a CIP (critical illness polyneuropathy) kialakulásának dinamikáját az intenzív osztályos felvételt követő első 5 napban és korrelációt kerestünk az elektrofiziológiai paraméterek változása, a klinikai tünetek súlyossága és a betegek kimenetele között.
4. Értekezésem harmadik részét megalapozó közlemény egy nemzetközi felkérésre készült összefoglaló apropóján az aneszteziológus feladatait veszi csokorba a műtőtől az intenzív osztályos szállításig, egyszerismind azzal a céllal is, hogy az ezzel kapcsolatos gyakorlatunk protokollja felülvizsgálatra kerüljön.

4. Betegek és módszerek

4.1 A hemopoetikus stressz válasz tanulmányozása COVID-19-ben szenvedő betegekben

Ez a vizsgálat a 2021. február 1. és 2021. március 31. közötti időszakban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ COVID Centrumába felvett, COVID-19-ben szenvedő betegek prospektíven gyűjtött adatainak retrospektív leíró elemzése.

Ebben az időszakban 258, intenzív ellátást nem igénylő, enyhébb tüneteket mutató COVID-19 pozitív eset fordult elő és 104 beteget kezeltünk az intenzív osztályon. Az elemzés során azokat a betegeket is intenzív terápiás betegeknek tekintettük, akik enyhe tünetekkel jelentkeztek felvételre, de betegségük későbbi szakaszában intenzív osztályos kezelést igényeltek.

A gyógyszeres terápiát a helyi protokollunk szerint indítottuk el, amely az akkor aktuális nemzetközi irányelveken alapult: A fertőzés korai szakaszában (1. stádium) a terápia acetilszalicilsav, kis molekulatömegű heparin és vírusellenes gyógyszerek (remdesivir, favipiravir vagy bamlanivimab) alapú voltak. A 2. stádiumban (amelyet tüdő- vagy egyéb szervi megnyilvánulások jellemeznek) a fentiek mellett kortikoszteroid terápia, vagy immunszuppresszió is felmerült (O_2 -igény, súlyos tünetek, 2/b stádium kapcsán). A 3. szakaszban (hiperinflamációs fázis) a gyógyszeres terápia immunszuppresszív szereken (tocilizumab vagy baricitinib), kortikoszteroidokon és citokin adszorbens terápián alapult. Az intenzív osztályra történő felvételtől az intenzív osztályos orvosok döntöttek a SAPS (Simplified Acute Physiology Score) kritériumok alapján. A lélegeztetési stratégia egy olyan belső protokollon alapult, amelyet a Német Tüdőgyógyászati Társaság (DGP) állásfoglalásából vettünk át [281].

A prospektíven összegyűjtött klinikai és laboratóriumi adatokat a betegek elektronikus kórlapjaiból gyűjtöttük ki. Jelen elemzésünkben csak a gyulladással, véralvadással kapcsolatos és a hemopoetikus stresszre vonatkozó paramétereket vettük figyelembe. Az áttekinthetőség kedvéért minden esetben a kórházi kezelés során mért paraméterek normálistól leginkább eltérő értéke szerepelt az elemzésben, mert az volt a koncepciónk, hogy ez tükröztesse leginkább a COVID-19 fertőzés által kiváltott kóros elváltozás legsúlyosabb formáját.

Laboratóriumi módszerek

- A *hemoglobint* cianidmentes, fotometriás módszerrel mértük, ahol a sejteket nátrium-lauril-szulfát (SLS) hozzáadásával lizáltuk. Így a hemoglobin szulfatált származékká alakul, és a fényelnyelést 564 nm-en mérik. Az elemzéshez Siemens Advia 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA) hematológiai analizátort alkalmaztunk.
- *WBC (fehérvérsejt-szám), IG (éretlen granulocita szám)*: Az előkezelés után a sejtek egyenként haladnak át egy lézersugáron a hidrodinamikus fókuszáláshoz. Az előre, oldalirányba szórt fényt és a mieloperoxidáz aktivitást észlelik és elektromos impulzusokká alakítják. A fehérvérsejteket kétváltozós szórési diagramokon jelenítik meg, ami a fehérvérsejtek abszolút számát és alosztályait eredményezi. Az elemzéshez Siemens Advia 2120i (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA) hematológiai analizátort alkalmaztunk.
- *PLT (vérlemezke-szám), MPV (átlagos vérlemezke-térfogat), PDW (vérlemezke eloszlási szélesség), Htc (HemaToCrit), RBCDW (vörösvértestt eloszlási szélesség)*: Siemens Advia 2120i analizátorok (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois, USA) áramlási citometrián alapuló módszerét alkalmaztunk a vérlemezke- és vörösvérsejtszám (PLT és RBC) meghatározására, a PLT-k és a vörösvértestek kétváltozós szórás- és hisztogramokon való megjelenítésével. Az impedancia változása arányos a sejtterfoggal, ami a sejtszámot és a térfogat mértékét eredményezi. Az MPV, PDW és RDW értékeket PLT és RBC hisztogramok alapján határoztuk meg. A Htc számított paraméter volt.
- *NRBC (Nucleated Red Blood Cell Count)*: a mérések áramlási citometriás módszeren alapultak (Sysmex XN Sysmex America, Inc. Lincolnshire, IL, USA)
- *CRP (C-Reactive Protein)*: vénás vérből, fotometrián alapuló immunturbidimetriás módszerrel, a Roche Cobas 8000 moduláris sorozatával (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) mértük.
- *Procalcitonin (PCT)*: a PCT-t kétlépcsős szendvics immunoesszével, sztreptavidin mikrorészecskékkel és elektrokemilumineszcenciás detektáló rendszerrel (Roche Cobas 8000; Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) mérték.

- A *D-dimert* latex-fokozott turbidimetriás immunoesszével határoztuk meg (Instrumentation Laboratory, Bedford, Massachusetts, USA).

Statisztikai elemzés

Az adatokat első lépésben normalitás tesztnek vetettük alá. A normális eloszlású adatokat a megfelelő t-tesztek segítségével, míg a nem normális eloszlásúakat Mann-Whitney teszt segítségével hasonlítottuk össze. A kategórikus adatok elemzésére khi-négyzet próbát használtunk. Az átlagos vérlemezke térfogat és a vérlemezke szám közötti összefüggés vizsgálatára Pearson analízist használtunk. A statisztikai elemzések eredményeit $p < 0.05$ érték esetén tekintettük statisztikainak jelentősnek.

4.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) súlyosságának és klinikai lefolyásának vizsgálata szeptikus betegekben

Másik vizsgálatunk egy obszervációs, prospektív eset-sorozat vizsgálat volt, melyet a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika 18 ágyas Központi Intenzív Osztályán végeztünk. Ennek során neurofiziológiai vizsgálatokkal követtük szeptikus betegekben a polineuropátia kialakulásának dinamikáját. A vizsgálat protokollját a DE Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta. Minden esetben vagy a betegektől, vagy azok nyilatkozattételre jogosult hozzátartozóitól kértünk írásos beleegyezést a vizsgálatok elvégzéséhez. A beutaláskor a szepszis klinikai kritériumait teljesítő, legalább APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) 12, vagy súlyosabb beteget válogattunk be a vizsgálatba, a többszervi érintettség számától függetlenül. Kizáró tényezők voltak az alábbiak: a szepszist megelőzően megállapított központi idegrendszeri megbetegedés és neuromuszkuláris betegség. Valamennyi betegünk a klinikai szükségleteinek megfelelő standard sebészi, illetve gyógyszeres kezelésben részesült. A gyógyszeres kezelés magában foglalta a folyadék reszuscitációt, a vazoaktív szerek alkalmazását, a tenyésztések alapján célzottan alkalmazott antibiotikum kezelést is. A szervtámogató kezelések során a klinikai kép alapján a szakma szabályainak megfelelően gépi lélegeztetést és vesepótló kezelést is alkalmaztunk. Izomrelaxánsok alkalmazására kizárólag az esetlegesen szükséges műtéti anesztéziák során került sor, az intenzív osztályos lélegeztetéshez egyetlen alkalommal sem

került sor neuromuszkuláris blokkoló szer használatára. A betegsúlyosság monitorozása céljából napi rendszerességgel követtük az APACHE II, a SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) és a SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) pontszámokat.

Neurofiziológiai vizsgálatok

Valamennyi beteg esetén az intenzív osztályos beutalást követő 48 órán belül tájékozódó neurológiai vizsgálatot és mindkét oldali szenzoros és motoros ideg vezetési sebesség vizsgálatot végeztünk a nervus medianuson és a nervus ulnarison. A vizsgálatokat ezt követően minden betegben négy egymást követő napon is elvégeztük. Azokban az esetekben, ahol sebészi beavatkozásra (és következményes neuromuszkuláris blokkoló alkalmazására) volt szükség, az aznapi vizsgálatot elhalasztottuk és az elektroneurográfias vizsgálat előtt repetitív nervus ulnaris ingerléssel kizártuk a reziduális neuromuszkuláris blokkoló hatást. Az első 5 napos periódust követően heti rendszerességgel megismételtük az elektroneurográfias (ENG) vizsgálatokat.

A mérésekhez ágy mellett alkalmazható elektroneurográfias készüléket használtunk 2 csatornás Keypoint Electroneurograph (Alpine Biomed Aps, Skovlunde, Denmark). Az ingerlésekhez és az izomválaszok regisztrálásához a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott bőrfelületi elektródokat használtunk. A motoros ideg vezetési sebességek meghatározásához a nervus medianus ingerlését végeztük el a könyökhajlatban és a csukló voláris felszínén. A nervus ulnaris motoros ingerlését a könyök sulcus nervi ulnarisának megfelelően végeztük. A szenzoros idegek vezetési sebességének meghatározásához az ingerlést az ujjak alappercéinek megfelelően végeztük és az orthodróm módon végzett regisztráció a csuklónál történt. A motoros stimuláció során emelkedő intenzitású ingerlést végeztünk, hogy meghatározzuk, milyen ingererősség mellett kapjuk a legjobb összetett izom akciós potenciált (CMAP: compound muscle action potential). Ehhez hasonlóan, a szenzoros ingerek vonatkozásában szintén emelkedő intenzitású ingerlés mellett meghatároztuk az optimális inger erősségét, amelynél a legoptimálisabb érzőideg akciós potenciál (SNAP: sensory nerve action potential) volt nyerhető. A klinikai gyakorlatnak megfelelően a vizsgálattal érintett bőrterületek hőmérsékletét 32 °C fölött tartottuk, hogy a megfelelő regisztrációs körülmények biztosítottak legyenek. Amennyiben jelentős elektrolit eltéréseket észleltünk, az

ENG vizsgálatokra csak ezek normalizálódását követően került sor. A polineurpátia vizsgálati protokoll irányelveinek megfelelően minden esetben kísérletet tettünk a nervus peroneus és a nervus suralis tanulmányozására is. Ezek a vizsgálatok (elsősorban a nervus peroneus esetén) azonban olyan jelentős számban vezettek nem értékelhető regisztrátumokhoz mind a CMAP, mind a SNAP vonatkozásában, hogy a további értékelés során ezeket nem használtuk.

Az egymást követő elektroneurográfias méréseket minden esetben ugyanaz a vizsgáló végezte (Dr. Nemes Réka).

A vizsgálatok kontrollcsoportjaként a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Neurológiai Klinikája Elektrofiziológiai Laboratóriumában egészséges személyeken (n=21) végzett vizsgálatok eredményei szolgáltak; a nem és életkor szerinti egyeztetésről a két csoport között gondoskodtunk. Ezek alapján a nervus medianusra és a nervus ulnarisra vonatkozó idegvezetési sebességek alsó határát 5 m/s-ban határoztuk meg. A CMAP-ra vonatkozó, általunk elfogadott alsó határérték 5 mV volt, az SNAP-ra vonatkozóan pedig mind a nervus medianusra, mind pedig a nervus ulnarisra 5 μ V.

Elsődleges célunk az volt, hogy az idegi funkciók általános jellemzésére alkalmas paramétereket használjunk az értékelés során. Ennek megfelelően Witt és munkatársai [282] javaslata alapján mind a motoros, mind pedig a szenzoros idegekre vonatkozóan motoros (MNCI: motor nerve conduction index), illetve szenzoros (SNCI: sensory nerve conduction index) vezetési indexet számítottunk. Az indexek számítására az alábbi módon került sor: az adott betegben mért amplitudót elosztottuk a kontroll csoport amplitúdójával, átlagoltuk, majd 100-zal megszoroztuk, így tulajdonképpen a kontroll csoporthoz viszonyított százalékos értéket kaptunk, amely mind motoros, mind szenzoros idegek vonatkozásában az adott ideg vezetési indexének felelt meg. Ezeket az indexeket használtuk aztán később arra, hogy az idegek állapotát a követéses vizsgálatok során jellemezni tudjuk, illetve arra is, hogy a klinikai tényezőkkel való korrelációt elvégezzük.

Minden betegben korreláltattuk a kritikus állapot súlyosságát jellemző súlyossági pontszámot a betegek aktuálisan mért CMAP és SNAP értékeivel, valamint a fentiek alapján számított idegi funkciót jellemző index értékekkel is.

A motoros és a szenzoros idegi funkciókat egymástól elkülönítetten értékeltük. Ennek szakmai indoka az volt, hogy a korábbi vizsgálatok tanúsága szerint kritikus állapotú betegekben a

motoros idegek érintettsége kifejezettebb lehet [259], ezért azt gondoltuk, hogy ebben a betegcsoportban, ahol a kritikus állapotú betegek neuromuszkuláris diszfunkcióját tanulmányozzuk, ez jobban jellemzi majd a folyamat kialakulását és lefolyását. Három betegünkben az 5 napos utánkövetési időszak során csak négy vizsgálatot tudtunk elvégezni, mert két betegünk elhunyt, 1 betegünket pedig további kezelés céljából egy másik ellátóhelyre helyeztünk át.

Statisztikai elemzés

Az előzetes normalitás tesztek eredményeinek megfelelően medián és interquartilis értékeket adtunk meg az adatok interpretációja során. Az elektrofiziológiai paraméterek összehasonlítására Mann-Whitney U-tesztet használtunk. Az elektrofiziológiai indexek és a betegség súlyossági pontok közötti korreláció analízisét Spearman teszttel végeztük. Minden esetben $p < 0.05$ értéket fogadtuk el a statisztikai szignifikancia határértékeként.

5. Eredmények

5.1 A hemopoetikus stressz válasz tanulmányozása COVID-19-ben szenvedő betegekben

A vizsgálat során összesen 206, hospitalizált COVID-19-pozitív esetet tanulmányoztunk: 96 nőt és 110 férfit. A vizsgált betegpopulációból 95 olyan beteg volt, akik a kórházi tartózkodás idején intenzív osztályos ellátást igényeltek. A teljes betegcsoportban az össz-mortalitás 37% volt. A meghalt és túlélte betegek között nem találtunk különbséget az életkor és a nem vonatkozásában. A kísérőbetegségek gyakorisága hasonló volt a túlélte és a meghalt csoportban. Egy kivétel volt ez alól: a krónikus vesebetegség, amely gyakrabban fordult elő a fatális kimenetelű betegekben. Azokban a betegekben, akiknek legalább 3 társbetegségük volt a COVID-19 fertőzés mellett, a mortalitás szintén magasabbnak bizonyult. Noha a tüdőérintettség %-os mértéke lényegesen magasabb volt az elhunyt csoportban, ez a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia határértékét. Az adatokat a 12. táblázatban mutatjuk be.

Paraméter	Meghalt (n=76)	Túlélte (n=130)	P-érték
Életkor (év)	67 (59.5-74)	65 (52-71)	P=0.56
Nő/Férfi	35/41	61/69	P=0.87
Elhízás (Igen/Nem)	22/54	36/94	P=0.84
Hipertónia (Igen/Nem)	62/14	97/33	P=0.25
Diabétesz (Igen/Nem)	19/57	44/86	P=0.14
Kardiovaszkuláris betegség (Igen/Nem)	43/33	63/67	P=0.26
Pulmonális betegség (Igen/Nem)	20/56	39/91	P=0.57

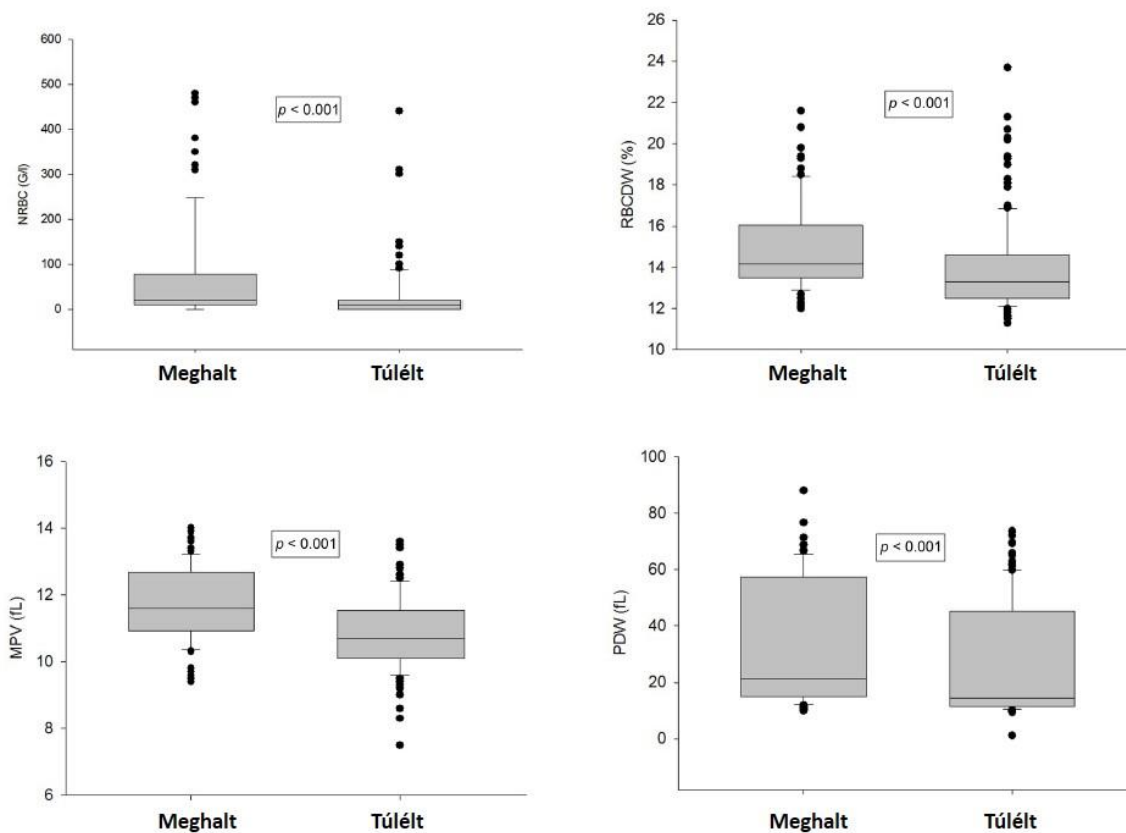
12. táblázat – A teljes COVID-19 csoport klinikai és laboratóriumi jellemzői. A csoportosítás alapja a túlélés, illetve a fatális kimenetel. Median értékek és 25-75%-os IQR kerültek megadásra.

Központi idegrendszeri betegség (Igen/Nem)	17/59	36/94	P=0.39
Vesebetegség (Igen/Nem)	9/67	2/128	P<0.01
Malignitás (Igen/Nem)	8/68	14/116	P=0.95
Autoimmun betegség (Igen/Nem)	11/65	12/118	P=0.24
>3 komorbiditás (Igen/Nem)	41/76	40/130	P=0.03
Terhesség (Igen/Nem)	0/76	2/130	P=0.28
Tüdőérintettség a beutaláskori CT-n (%)	50 (20-70)	30 (15-70)	P=0.084
Hgb (g/L)	116.5 (95.5-129.0)	127.5 (111.0-140.0)	P< 0.001
Htc (%)	0.35 (0.28-0.39)	0.37 (0.34-0.41)	P< 0.01
WBC (G/L)	13.8 (8.8-20.1)	11.1 (7.4-15.3)	P< 0.01
PLT (G/L)	202.5 (132.5-326.5)	272.0 (193.0-351.0)	P< 0.01
CRP (mg/L)	77.5 (21.6-168.1)	20.8 (6.1-99.8)	P< 0.001
PCT (µg/L)	0.35 (0.1-1.3)	0.1 (0.1-0.3)	P< 0.001
D-dimer (mg FEU/L)	1.51 (0.89-3.6)	1.12 (0.5-3.2)	P< 0.05

12. táblázat (folytatás) – A teljes COVID-19 csoport klinikai és laboratóriumi jellemzői. A csoportosítás alapja a túlélés, illetve a fatális kimenetel. Median értékek és 25-75%-os IQR kerültek megadásra.

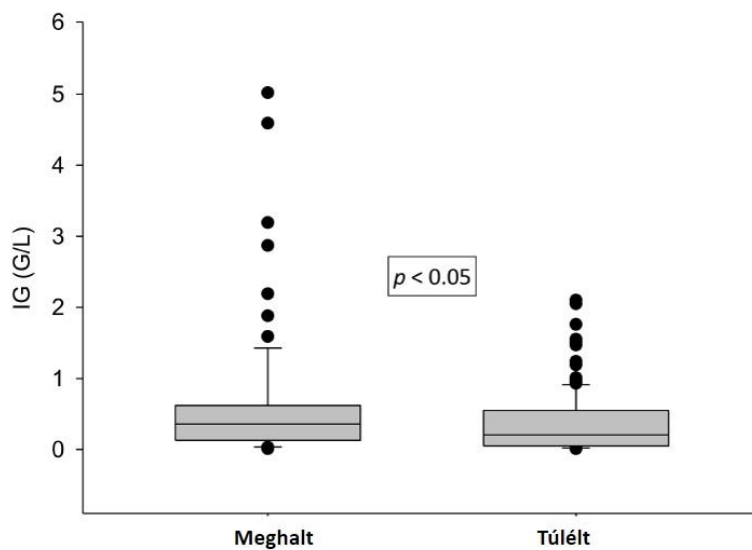
A teljes COVID-19 betegpopuláció laboratóriumi leleteinek összehasonlítása a túlélő és a fatális kimenetelű csoportban

A fatális kimenetelű betegekben a hemoglobinszám és hematokrit értékek, valamint a trombocitaszám alacsonyabbak, a fehérvérsejtszám és a D-dimer értékek magasabbak voltak, mint azokban, akik túléltek a COVID-19 infekciót. A gyulladást jellemző paraméterek közül a C-reaktív protein és a prokalcitonin szint is magasabbnak bizonyult azokban a betegekben, akik elhunytak. A teljes populációt jellemző, a hemopoetikus stressz-re utaló paramétereket a 4. ábrán mutatjuk be, külön csoportosítva a túlélő és a COVID-19 fertőzés következtében meghalt betegek eredményeit.



4. ábra – A hemopoetikus stressz paramétereinek (NRBC, RBCDW, MPV, PDW) vizsgálata a teljes COVID-19 betegpopulációban. A csoportosítás alapja a fatális kimenetel vs. túlélés volt.

Látható, hogy a fatális kimenetelű betegcsoportban a magas vörösvértetek aránya (NRBC), valamint a vörösvérsejt-eloszlási szélesség (RBCDW) is magasabbnak bizonyult. Ezzel megegyező módon, az átlagos vérlemezke-térfogat (MPV) és a vérlemezke-eloszlási szélesség (PDW) is szignifikánsan magasabb volt azokban a COVID-19 fertőzöttekben, akik meghaltak. A teljes populációban szignifikáns negatív korrelációt találtunk az átlagos vérlemezke-térfogat és a trombocita szám között (Pearson korrelációs koefficiens: -0.39 ; $p < 0.001$), és ez a teljes betegcsoporton kívül az intenzív kezelést nem igénylő betegcsoportra is jellemzőnek bizonyult (Pearson korrelációs koefficiens: -0.42 ; $p < 0.001$). Az éretlen granulocita formák számában enyhe, de statisztikailag szignifikáns emelkedést találtunk azokban a betegekben, akiknek kimenetele fatális volt (5.ábra).



5. ábra – Az éretlen granulociták száma (IG) a teljes COVID-19 betegpopulációban. A csoportosítás alapja a fatális kimenetel vs. túlélés volt.

Egy következő analízisben azt vizsgáltuk, van-e összefüggés a tüdőérintettség súlyossága és a hemopoetikus stresszre utaló laboratóriumi paraméterek között. A teljes betegpopulációban nem tudtunk kimutatni összefüggést a fertőzéssel érintett tüdőterületek %-os aránya, valamint a magas vörösvértestek (NRBC: $r^2 = 0.03$, $p = 0.69$), az átlagos vérlemezke térfogat (MPV: $r^2 = 0.05$, $p = 0.43$), a vérlemezke-eloszlási szélesség (PDW: $r^2 = 0.13$, $p = 0.07$) és az éretlen granulociták száma (IG: $r^2 = 0.03$, $p = 0.7$) között.

A klinikai és a laboratóriumi paraméterek összehasonlítása az intenzív terápiás kezelést igénylő és nem igénylő COVID-19 betegek között

Amennyiben aszerint csoportosítottuk a betegeinket, hogy igényeltek-e intenzív osztályos kezelést, vagy nem, akkor a kritikus állapotú betegekben mind a tüdőérintettség százalékos értéke, mind pedig a laboratóriumi paraméterek alapján statisztikailag jelentős különbségeket találtunk a két csoport között. A súlyos betegekben a gyulladásra jellemző laboratóriumi paraméterek emelkedett volta mellett az is egyértelmű volt, hogy a hemopoetikus stresszt jellemző laboratóriumi értékek (NRBC, IG, MPV, PDW) is szignifikánsan emelkedtek. A hemopoetikus stressz fokozódása tehát a betegség súlyosságának mértékével párhuzamosan megfigyelhető volt. A konkrét adatokat a 13. táblázatban foglaltuk össze.

Paraméter	ITO (n=95)	Nem-ITO (n=111)	P-érték
Életkor (év)	65 (57-70)	67 (53-76)	p=0.14
Nő/férfi	35/60	60/51	Chi ² =5.98, P=0.01
Tüdő érintettség (%)	60 (20-80)	20 (15-50)	p<0.001
Hgb (g/L)	121 (98,2-134)	126 (110,2-140)	p=0.03
Htc (%)	0,36 (0,29-0,39)	0,37 (0,33-0,41)	p=0.06
WBC (G/L)	14,5 (10,7-20,1)	9,2 (6,3-12,7)	p<0.001
PCT (µg/L)	0,2 (0,1-0,9)	0,1 (0,1-0,3)	p<0.001
CRP (mg/L)	79,5 (19,5-149,1)	19,7 (4,3-84,4)	p<0.001
D-dimer (mg FEU/L)	2,1 (1,2-15,5)	0,9 (0,5-1,4)	p<0.001
NRBC (G/l)	20 (10-60)	10 (0-20)	p<0.001
RBCDW (%)	13,8 (13,0-14,9)	13,7 (12,5-15,1)	p=0.6
IG (G/L)	0,42 (0,20-0,75)	0,16 (0,04-0,39)	p<0.001
MPV (fL)	11,4±1,2	10,9±1,2	p<0.01
PDW (fL)	19,9 (13,7-57,7)	14,5 (11,6-44,7)	p<0.001

13. táblázat – A teljes COVID-19 populáció klinikai és laboratóriumi jellemzői. A betegek csoportosítását az intenzív osztályos kezelési igény szükségessége alapján végeztük. Medián értékek és 25-75%-os IQR, illetve átlagértékek és standard deviáció kerültek megadásra, az adatok megoszlásától függően.

Az intenzív osztályon kezelt COVID-19 betegekre vonatkozó elemzés

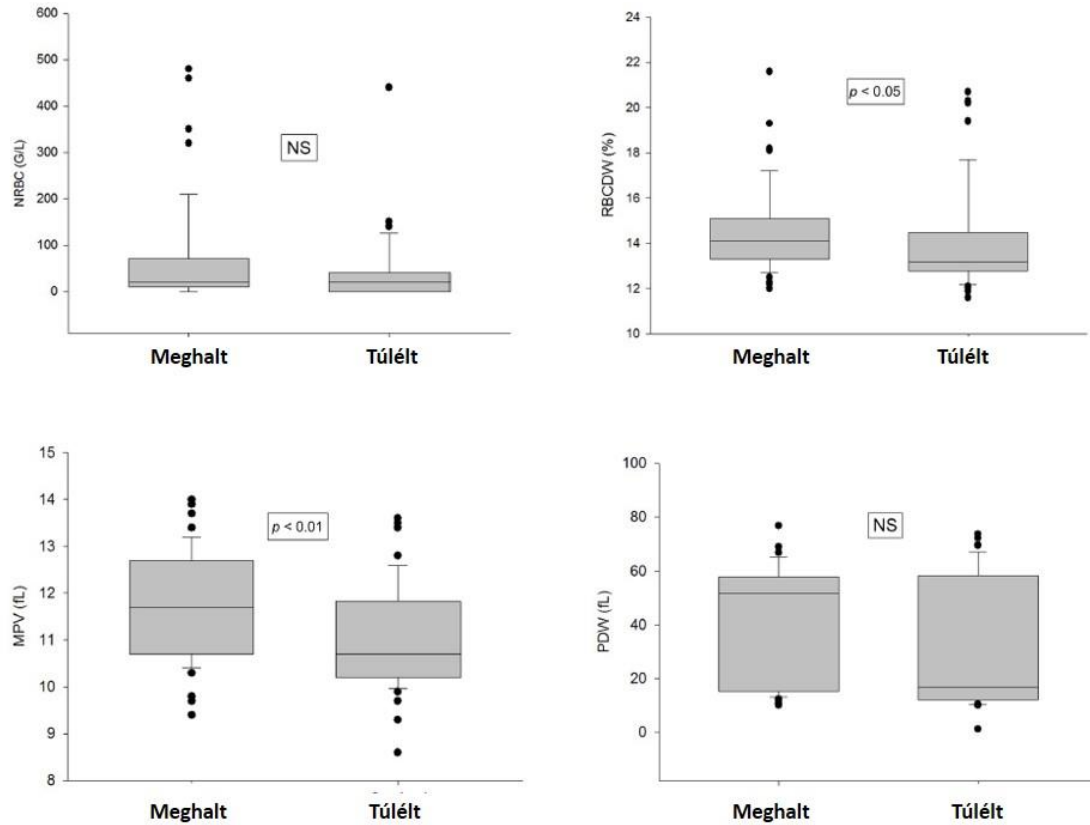
Az egyes klinikai és laboratóriumi eredmények csoportosítását elvégeztük a csak az intenzív osztályon kezelt populációban is. Ebben az analízisben az osztályozás szempontja az volt, hogy a betegek kimenetele jó volt (túlélés), vagy fatálisnak bizonyult. A rutin laboratóriumi paraméterek (Hgb, Htc, WBC, PLT, D-dimer) nem különböztek a két csoport között. Statisztikailag szignifikáns különbséget tulajdonképpen csak a gyulladásra jellemző rutin paraméterek (PCT, CRP) tudunk kimutatni (14. táblázat).

Paraméter	Meghalt (n=49)	Túlélt (n=46)	P-érték
Életkor (év)	67 (59.0-72.2)	64 (53.2-67.0)	P< 0.05
Nő/férfi	15/34	20/26	Chi ² = 6.49 P=0.01
Tüdő érintettség (%)	50 (28.7-76.2)	70 (20-80)	P=0.63
Hgb (g/l)	120.0 (95.7-129.5)	124.5 (108.0-136.0)	P= 0.11
Htc (%)	0.35 (0.28-0.39)	0.37 (0.33-0.39)	P= 0.16
WBC (G/L)	15.2 (10.2-20.0)	14.3 (11.6-20.1)	P= 0.76
PLT (G/L)	229.0 (128.7-365.2)	268.0 (193.0-367.0)	P= 0.189
CRP (mg/L)	90.8 (30.3-177.9)	52.1 (14.0-121.9)	P< 0.05
PCT (µg/L)	0.44 (0.1-1.5)	0.1 (0.1-0.5)	P< 0.05
D-dimer (mg FEU/L)	2.1 (1.4-14.2)	2.9 (1.1-16.3)	P=0.86

14. táblázat – Az intenzív osztályon kezelt COVID-19 betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlítása. Median értékek és 25-75%-os IQR kerültek megadásra.

A hemopoetikus stresszre utaló paraméterek összehasonlítása az intenzív ellátást igénylő túlélő és meghalt betegekben

A magas vörösvérsejtek száma (NRBC) nem különbözött a túlélő és a fatális kimenetelű csoportban, de a vörösvérsejt-eloszlási szélesség (RBCDW) enyhén magasabbnak bizonyult az elhunytakban. Az átlagos vérlemezke térfogat (MPV) szintén magasabb volt a meghalt betegekben a túlélőkhöz viszonyítva, de a vérlemezke eloszlási szélesség (PDW) tekintetében nem találtunk különbséget (6. ábra).



6. ábra – A hemopoetikus stresszre utaló paraméterek (NRBC, RBCDW, MPV, PDW) összehasonlítása az intenzív osztályos kezelést igénylő COVID-19 csoportban. A csoportosítás alapja a fatális kimenetel vs. túlélés volt. (NS: nem szignifikáns)

A teljes intenzíves populációban erős negatív korrelációt mutattunk ki az átlagos vérlemezke volumen (MPV) és a vérlemezke szám (PLT) között (Pearson korrelációs koefficiens: -0.37 ; $p < 0.001$). Az alcsoport analízis során kiderült, hogy ez a negatív korreláció csak az elhunyt betegekre volt jellemző (korrelációs koefficiens: -0.37 ; $p < 0.01$), a túlélő betegekre nem (korrelációs koefficiens: -0.27 ; $p = 0.06$). Az éretlen granulociták száma a két csoportban nem különbözött (Median: 0.40 CI: $0.17-0.69$ vs. 0.46 CI: $0.20-0.77$; $p = 0.74$).

5.2 A kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) súlyosságának és klinikai lefolyásának vizsgálata szeptikus betegekben

Huszonegy kritikus állapotú (a beutaláskor APACHE II score ≥ 12) beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegek átlagos életkora 63.52 ± 16.9 év, férfi: nő arány 15:6 volt. A beutaláskor az APACHE II score 15.38 ± 6.19 , volt az átlagos SAPS II score 37.95 ± 12.43 , az átlagos SOFA score 7.14 ± 3.28 volt. A 15. táblázatban betegeink klinikai jellemzőit foglaltuk össze. Az intenzív osztályos felvétel időpontjában valamennyi beteg megfelelt a sepszis klinikai kritériumainak és valamennyi betegnél pozitív tenyésztési lelet igazolta az infekciós eredetet. A 21 beteg közül 10-ben szeptikus sokk klinikai tüneteit állapítottuk meg. Az első ENG vizsgálat időpontjában a 21 betegből 13 volt lélegeztetett és részesült ennek biztosításához analgoszedációban. Ezekben a betegekben a klinikai vizsgálat során az izomtónus nem volt vizsgálható. A fennmaradó 8 beteg esetében, ahol az izomtónus vizsgálatára lehetőség nyílt, az intenzív osztályos felvétel időpontjában 3 betegben generalizált izomtónus csökkenést találtunk, további 5 betegben az izomtónus ebben az időpontban normális volt. A végtagok saját reflexei (biceps, triceps, radius, ulna, patella és Achilles-reflexek) a klinikai vizsgálattal a 21 betegből 8 esetben voltak renyhék, ezek közül 6 volt olyan beteg, akinél az izomtónus vizsgálatkor renyhe izomtónus volt kimutatható, 2 betegben a rutin neurológiai vizsgálattal generalizált izomerő csökkenést figyeltünk meg.

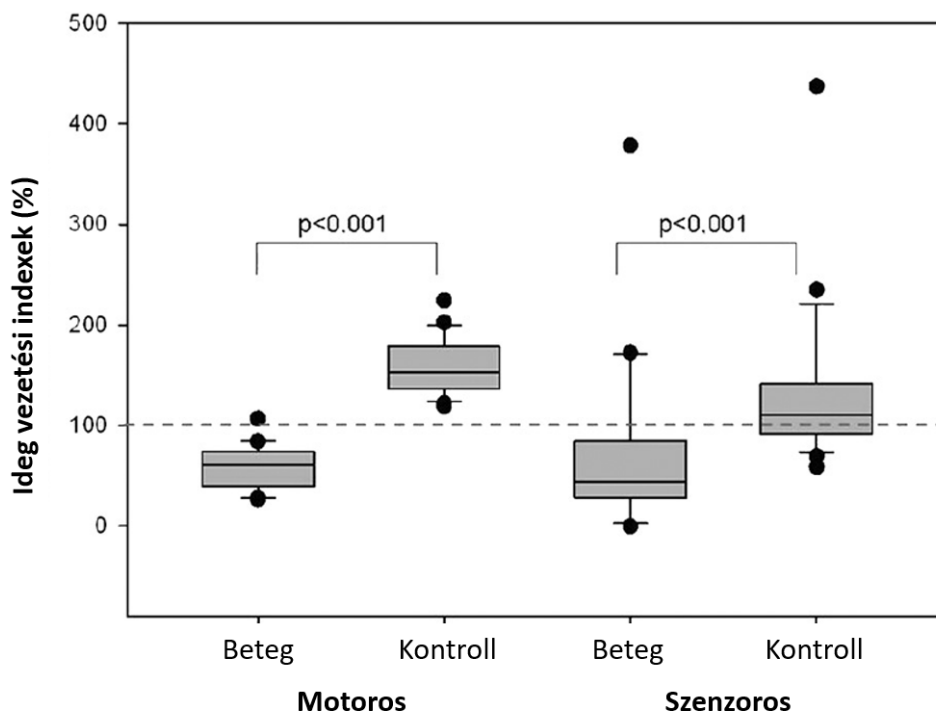
Az elektroneurográfias vizsgálatok eredményei:

- A felvételt követő első vizsgálat során a 21 betegből 18-ban figyeltük meg a motoros (MNCI) és a szenzoros (SNCI) idegvezetési indexek legalább 20%-os csökkenését (ld. 15. táblázat). A két oldal között nem találtunk különbséget a mérések során, így aztán a kétoldali regisztrátumok eredményeit átlagoltuk és ezeket az értékeket használtuk az összehasonlító statisztika során. Mind a nervus medianus, mind pedig a nervus ulnaris összetett izom akciós potenciál (CMAP: compound muscle action potential) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egészséges személyekben mért laboratóriumi referencia értékek; nervus medianus: 2.3 mV (IQR: 1.5/3.425) vs 8,4 mV (IQR: 6.7/9.4), $p < 0,001$; nervus ulnaris: 2.9 mV (IQR: 2.18/3.88) vs 7.4 mV (IQR: 6.3/8.4), $p < 0,001$.

	Nem (F/N)	Életkor (év)	Diagnózis	DM (+/-)	APACHE II	SAPS II	SOFA	SIRS, Szeptisz, Szeptikus sokk	Lélegeztetési üzem mód	MNCI/SNCI	5 napos követés	Heti követés	Kimenetel (MH/KIH)
01.	F	63	SAP	+	15	29	4	Szeptikus sokk		50-80 %	↓	↓	MH
02.	F	64	SAP	+	20	42	6	Szeptikus sokk	SIMV	50-80 %	↓		MH
03.	N	38	Hashártyagyulladás	-	13	35	5	Szepszis	SIMV	50-80 %	↑		KIH
04.	F	67	UTI	+	20	50	8	Szeptikus sokk	CPAP	<50 %	↑		KIH
05.	F	84	SAP	+	16	45	6	Szepszis	CPAP	<50 %	→		MH
06.	N	58	Hashártyagyulladás	-	13	32	6	Szeptikus sokk		<50 %	↑		MH
07.	F	51	SAP	-	15	39	9	Szeptikus sokk	IPPV	<50 %	↓		MH
08.	F	85	Epehólyag gyulladás	+	23	47	12	Szepszis		50-80 %	→	→	KIH
09.	F	79	Hashártyagyulladás	-	17	68	9	Szepszis	CPAP	50-80 %	→	↑	KIH
10.	F	36	SAP	-	12	17	4	Szepszis		80-100 %	→		KIH
11.	F	26	Hashártyagyulladás	-	16	28	9	Szeptikus sokk		80-100 %	↓	↑	KIH
12.	F	53	AAAR	-	18	45	9	Sokk	CPAP	50-80 %	↓	↓	MH
13.	F	70	SAP	+	13	31	5	Szepszis	CPAP	<50 %	↓	↓	KIH
14.	F	57	Tüdőgyulladás, ARDS	+	14	30	5	Szepszis	PRVC	<50 %	↓		KIH
15.	F	49	Perineális tályog	-	12	30	10	Szeptikus sokk		80-100 %	↓		KIH
16.	N	78	Hashártyagyulladás	+	20	58	8	Szeptikus sokk	CPAP	<50 %	↓		MH
17.	N	85	Sebfertőzés	+	20	48	6	Szepszis	CPAP	<50 %	→		KIH
18.	N	83	Ileusz, Hashártyagyulladás	-	19	51	6	Szeptikus sokk	CPAP	<50 %	↓		MH
19.	N	71	Nyelőcső-perforáció	-	12	40	10	Szepszis	SIMV	50-80 %	→	→	MH
20.	N	71	Mellhártyagyulladás	-	15	32	2	Szepszis		<50 %	→		MH
21.	N	66	Hashártyagyulladás	-	24	46	7	Szepszis		50-80 %	↑	↑	KIH

15. táblázat (előző oldalon) – A vizsgálatunkba bevont CIP-es betegek főbb klinikai jellemzői; F: férfi, N: nő, SAP: súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladás, UTI: húgyúti fertőzés, AAAR: hasi aorta aneurizma repedés, ARDS: heveny légzési distressz szindróma, DM: cukorbetegség, +: DM fennáll, -: DM nem áll fenn, SIMV: szinkronizált intermittáló kötelező légvételek, CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás, IPPV: intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés, PRVC: nyomás-regulált térfogat-kontrollált lélegeztetés, ↑: MNCI/SNCI emelkedés, ↓: MNCI/SNCI csökkenés, →: MNCI/SNCI stagnálás, MH: meghalt, KIH: kihelyezés az intenzív osztályról

Ugyanezt figyeltük meg a szenzoros ideg akciós potenciál (SNAP: sensory nerve action potential) vonatkozásában is; nervus medianus: 2,1 μV (IQR 1.2/4.33) vs 5.5 μV (IQR 4.8/8), $p < 0,001$; nervus ulnaris: 2 μV (IQR 1.23/4) vs 5.2 μV (IQR 4.1/6.4), $p < 0,001$. Megállapítható volt tehát, hogy az akciós potenciál amplitúdó csökkenés mind az idegek motoros, mind pedig a szenzoros rostjait érintette. A kalkulált medián motoros ideg vezetési index (MNCI) a vizsgált betegekben 61% (IQR 40.63/72.38) volt, szemben a kontroll személyek 153% (IQR 136.63/178.25) értékével ($p < 0,001$). Ehhez hasonlóan a medián szenzoros ideg vezetési index (SNCI) kalkulált értéke betegeinkben 44% (IQR 29.25/75.13), a kontroll populációé pedig 110 % (IQR 92.63/140.99) volt ($p < 0,001$). Az értékek összehasonlító elemzését a 7. ábrán mutatjuk be.



7. ábra – Motoros és szenzoros ideg vezetési index értékek az első vizsgálat során az életkor szerint illesztett egészséges kontroll személyek értékeivel összehasonlítva. A szaggatott vonal a laboratóriumi referencia értékeket jelöli.

Az első vizsgálat alkalmával, a beutalást követően a 21 betegből 3-ban találtunk normális ENG vizsgálati eredményt (100-80% MNCI és SNCI), 8 betegben az indexek enyhe (80-50%), 10 betegben súlyos (<50%) amplitúdó-csökkenést mutattunk ki (15. táblázat). Miközben az idegek vezetési amplitúdója csökkent volt, a vezetési sebesség értékek csaknem minden esetben normálisnak bizonyultak.

- Az ENG vizsgálatok eredményeinek változása az első 5 napos kezelési időszakban: az első 5 nap során 4 betegben az elektroneurográfias eredmények javulását, 7 betegben változatlan állapotot figyeltünk meg. A betegek csaknem felében (10 beteg) az első 5 nap alatt elektrofiziológiai szempontból rosszabbodás volt megállapítható (15. táblázat).
- Az egy hetes elektrofiziológiai vizsgálatot 8 betegnél tudtuk elvégezni. A fennmaradó betegek közül 7 beteg meghalt, újabb 6 beteget az intenzív osztályról kihelyeztünk és szervezési okok miatt nem tudtuk a követéses ENG vizsgálatot kivitelezni. A rendelkezésre álló 1 hetes mérési eredmények alapján a 8 beteg közül 3 betegben javulást, 2 betegben változatlan elektrofiziológiai státuszt és további 3 betegben rosszabbodást észleltünk.

Összefüggés a felvételnél rögzített elektrofiziológiai leletek és a betegek kimenetele között:

Azok közül a betegek közül, akikben a felvételnél végzett ENG vizsgálat normális volt, senki nem hunyt el. Ezzel szemben a felvétel időpontjában az enyhe ENG eltérésekkel diagnosztizált 8 betegünk közül 4 (4/8; 50%), a súlyos ENG eltéréseket mutató betegek közül a 10-ből 6 beteg (6/10; 60%) esetében volt fatális a kimenetel. Az 5 napos utánkövetési periódus során elektrofiziológiai javulást mutató betegek közül egy fő (1/4; 25%), a változatlan ENG eredményeket mutató betegek közül 3 (3/7; 43%), míg az öt nap alatt rosszabbodó elektrofiziológiai eredményekkel diagnosztizált betegek közül 6 fő (6/10; 60%) halt meg az utánkövetési időszakban.

A klinikai súlyosság és az idegvezetési sebességet jellemző indexek közötti összefüggés tanulmányozása:

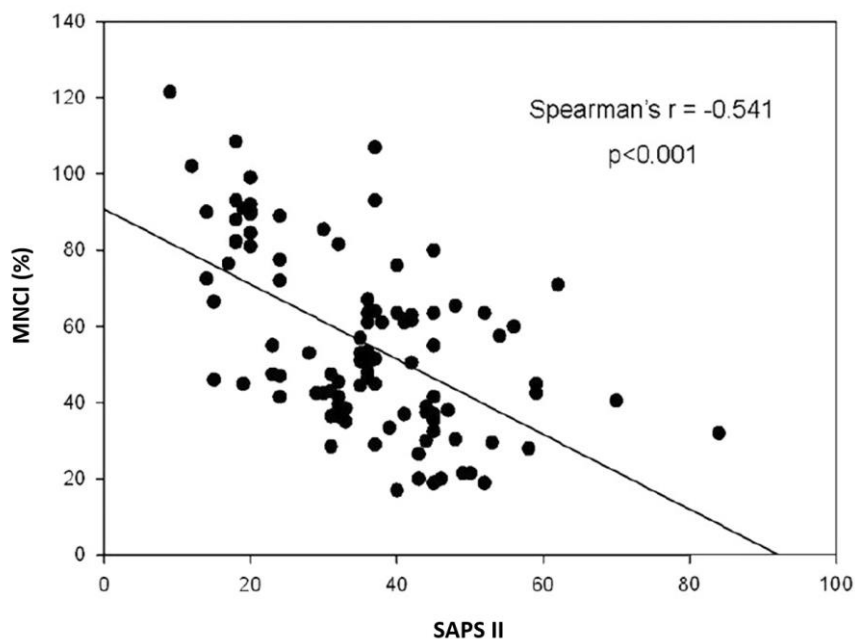
A SAPS II és APACHE II pontszámok szignifikáns negatív összefüggést mutattak mind a nervus ulnaris, mind a nervus medianus CMAP és SNAP amplitúdóival, ill. a motoros és szenzoros

vezetési indexekkel is. Azaz, minél súlyosabb volt a felvételtkor a beteg klinikai állapota, annál kifejezettebb volt a kimutatható idegi károsodás mértéke. Az általános pontrendszerek közül a korreláció a SAPS II-vel bizonyult erősebbnek (16. táblázat).

	SAPS II		APACHE II		SOFA	
	Korrelációs koefficiens	p-érték	Korrelációs koefficiens	p-érték	Korrelációs koefficiens	p-érték
N. medianus CMAP	-0,374	p<0,001	-0,237	p<0,05	-0,193	NS
N. ulnaris CMAP	-0,602	p<0,001	-0,462	p<0,001	-0,368	p<0,001
MNCI	-0,541	p<0,001	-0,388	p<0,001	-0,307	p<0,01
N. medianus SNAP	-0,462	p<0,001	-0,215	p<0,05	-0,141	NS
N. ulnaris SNAP	-0,445	p<0,001	-0,325	p<0,001	-0,149	NS
SNCI	-0,458	p<0,001	-0,285	p<0,01	-0,136	NS

16. táblázat – A elektroneurográfia egyes paramétereit és a különböző súlyossági pontszámok közötti összefüggés vizsgálata Spearman korreláció analízissel.

A legerősebb összefüggést a SAPS II pontszám és a nervus ulnaris CMAP értéke (Spearman's $r = -0.602$), ill. a motoros idegvezetési index (MNCI) között tudtuk igazolni (Spearman's $r = -0.541$) (8. ábra).



8. ábra – A motoros idegvezetési index (MNCI) és a SAPS II pontszám közötti összefüggés.

6. Megbeszélés

Amint a bevezetőben említettem, az intenzív osztályos kezelés sikerességét számos tényező bonyolult kombinációja határozza meg. A teljesség igénye nélkül, a legfontosabb befolyásoló tényezőket a 17. táblázat foglalja össze:

Intenzív osztályos felvételt indokló kórállapot	<ul style="list-style-type: none"> • Légzési elégtelenség (pl. pneumónia, ACPO - heveny kardiogén pulmonális ödéma, AECOPD - krónikus obstruktív tüdőbetegség heveny fellángolása, PE - tüdőembólia, ARDS - heveny légzési distressz szindróma) • Súlyos szepszis / szeptikus sokk • Légzés- és keringésleállás / PCAC (poszt-reszuszcitációs ellátás) • Heveny kardiális történések (pl. AMI - szívinfarktus, szívritmuszavar, kardiogén sokk) • Hipertenzív krízisállapotok (pl. aorta disszekció, eklampszia) • Neurológiai státusz heveny, súlyos romlása (pl. sztrók, traumás / nem traumás intrakraniális vérzés, státusz epileptikus) • Politrauma • Heveny veseelégtelenség, folyadék- / elektrolit- / sav-bázis háztartás súlyos zavarai • Májelégtelenség • Súlyos / életveszélyes mérgezések • Súlyos endokrin-anyagcsere zavarok (pl. DKA - diabéteszes ketoacidózis) • Akut has (pl. SAP - súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladás, ileusz, perforáció, peritonitisz, hasi tályog, mezenterialis trombózis, AAAR - hasi aorta aneurizma repedés) • Vérzéscsökkentő állapotok (pl. gasztrointesztinális vérzés, szülészeti / nőgyógyászati vérzések, légúti vérzés) • Nagy / kiterjesztett műtét, intraoperatív sebészi / aneszteziológiai szövődmény
Krónikus társbetegségek	<ul style="list-style-type: none"> • DM (cukorbetegség) • COPD (krónikus obstruktív tüdőbetegség) • HT (magasvérnyomás betegség), ISZB (iszkémiás szívbetegség), szívelégtelenség • Krónikus veseelégtelenség • Májcirrózis • Immunhiányos állapot / ISU (immunszupresszió) • Malignóma / onkoterápia • Kahexia / egyéb hiányállapotok • Obezitás • Abúzusok • Demencia
Életkor	<ul style="list-style-type: none"> • Magasabb életkor

17. táblázat – A kimenetelt meghatározó legfontosabb tényezők

<p>Aktuális kórállapottal kapcsolatos terápiás beavatkozások</p>	<p><i>Intenzív osztályos felvételt megelőző beavatkozások</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Állapotstabilizálás • Transzport <p><i>Intenzív osztályos kezelés</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Művi légútbiztosítás • Gépi légzéstámogatás • Gyógyszeres / mechanikus keringéstámogatás • Extrakorporális (RRT - vesepótló kezelés / ECMO - extrakorporális membrán-oxigenizáció / immunmoduláció) kezelések • Antimikrobiális terápia • Mesterséges táplálás • Szakápolás • Fizioerápia <p><i>Intenzív osztályos elbocsájtást követő beavatkozások</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Általános ápolás • Szomatikus és pszichés rehabilitáció • Szakmaspecifikus gondozás
<p>Szövődmények</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Invazív eszközökkel kapcsolatos mechanikus szövődmények • Gyógyszer-mellékhatás • Nozokomiális fertőzések (pl. VAP - lélegeztetéshez társuló tüdőgyulladás, CRBI / CLABSI - centrális vénás kanülhöz társuló véráramfertőzés, CAUTI - katéterhez társuló húgyúti fertőzés) • VALI / VILI (lélegeztetéshez társuló / lélegeztetés okozta tüdőkárosodás) • Vércukor-anomáliák • Folyadék- / elektrolit- / sav-bázis háztartás zavarai • Vérképzés zavarai • Tromboembóliás események • Vérzés (pl. GI-vérzés, műtéti területből eredő vérzések) • Dekubitusz • CIP / CIM (kritikus állapothoz társuló polineuropátia / miopátia) • Betegek mozgatásával / szállításával kapcsolatos szövődmények
<p>Humán faktor</p>	<p><i>Ellátó személy szintjén</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Fizikális állapot (betegség, éhség / szomjúság) • Mentális állapot (kipihentség, stresszkezelés, tudatmódosító szer hatása) • Felkészültség / gyakorlat <p><i>Team szintjén</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Létszám • Szerepek • Terv / közös mentális kép • Kommunikáció <p><i>Rendszer szintjén</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infrastruktúra, tárgyi / személyi feltételek • Eljárásrendek / protokollok • Minőségbiztosítás / audit • Folyamatos képzés

17. táblázat (folytatás) – A kimenetelt meghatározó legfontosabb tényezők

Látható, hogy az intenzív osztályos kezelés sikeressége egy olyan bonyolult rendszer, amelyet az intenzív osztályos kezelést igénylő kórállapot mellett a betegek komorbiditása, a terápiás beavatkozások, a kezeléssel óhatatlanul együtt járó szövődmények, és számos, az ellátásban részt vevő egyénnel, a csapattal és az ellátórendszerrel kapcsolatos humán faktor határoz meg. Az egyes egyén kezelésének sikerességét tehát ennek a számos ellátói tényezőnek az adott betegre individualizált optimalizálása jelentheti. Az értekezés során nekünk a kimenetelt befolyásoló tényezők közül háromnak a tanulmányozására nyílt lehetőségünk:

- 1) A COVID-19 járvány jelentős ellátási terhet rótt az intenzív osztályokra. Az erőforrások optimalizálása egy általunk működtetett III. progresszivitási szintű ellátóhelyen a lélegeztetést igénylő betegek mellett azt a kihívást is tartalmazta, hogy a kritikus állapotú COVID-19 betegeknek létrehozott „szükség-intenzív osztályok” működtetése mellett biztosítanunk kellett az acut sebészi ellátási igény teljesíthetőségét is mind helyi, mind regionális kiemelt beavatkozások esetén (onkológiai sebészet, általános- és hasi sebészet, idegsebészet, mellkassebészet, szívsebészet, gyermeksebészet, égéssebészet, magas rizikójú terhességek ellátása stb.). Első vizsgálatunkban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Nagyerdei Campusának területén létrehozott 58 ágyas COVID intenzív ellátóhely és a hozzá szervesen kapcsolódó általános COVID osztály két hónapos betegforgalmi adatai alapján azt vizsgáltuk, hogy a hemopoetikus stressz válasz mennyire képes a kórkép kimenetelét előre jelezni. Ennek során néhány olyan tényezőt azonosítottunk, amelyek összefüggésbe voltak hozhatók az intenzív ellátást igénylő betegeink rossz kimenetelével.
- 2) Egy másik vizsgálatunkban az intenzív osztályon leggyakrabban előforduló és legnagyobb kihívást jelentő szeptikus betegek egyik, a kimenetelt meghatározó szövődményének, a kritikus állapothoz társuló polineuropátiának (CIP: critical illness polyneuropathy) prospektív tanulmányozását tűztük ki célul és megállapítottuk, hogy elektrofiziológiailag már a korai fázisban kimutatható mind a szenzoros, mind a motoros idegek érintettsége is.
- 3) A kimenetelt meghatározó tényezők közül a harmadik vizsgálatunkban a humán faktor és az ezzel kapcsolatos szervezési teendők szerepét tekintettük át saját, 10 műtőből álló központi műtőblokkunkban. A vizsgálat fókuszát az adta, hogy az aneszteziológusnak milyen szerep jut a kritikus állapotú, műtetre kerülő betegek állapot stabilizálásában, a műtőből az intenzív osztályra történő biztonságos intrahospitális transzport

biztosításában. Ennek során áttekintettük a kritikus állapotú betegek szállításával kapcsolatos eddigi intézeti gyakorlatunkat és megfogalmazzunk egy olyan, helyi viszonyokra adaptált folyamatszabályozást, amely alapját képezi intézetünk további működésének.

A COVID-19-ben szenvedő betegekkel kapcsolatos vizsgálatunk során egyértelműen megállapítható volt a csontvelő hemopoetikus rendszerének stressz-aktivációja azokban a betegekben, akiknél a COVID-19 fertőzést követően kedvezőtlen volt a kimenetel. A teljes COVID-19 populációban (intenzív ellátást igénylő és nem intenzív betegek) a korai, éretlen eritrociták sejtvonalai mellett korai granulocita és vérlemezke- formák megjelenése volt megfigyelhető és ezek egyértelmű összefüggést mutattak a halálozással.

A SARS-CoV-2 vírus fertőzés egyik fontos kezdeti jellegzetessége a légúti epitélium súlyos károsodása, amelynek hatására maga a vírus és a következményesen felszabaduló faktorok bejutnak a szisztémás keringésbe. Jelenlegi ismereteink szerint az alveoláris makrofágok és az alveoláris epiteliális sejtek meghatározó szerepet játszanak a citokinek excesszív felszabadulásában és következményesen a szisztémás immunválasz (SIRS) kiváltásában. Ahogy az ismeretek növekedtek, egyre világosabbá vált az is, hogy a tüdő parenchymájának károsodása és az ehhez társuló hipoxémia mellett a szisztémás immunválasz kontrollálatlan elszabadulása és a koagulációs rendszer következményes aktiválódása is alapvetően meghatározzák a COVID-19 infekció későbbi klinikai kimenetelét [283]. Azon túl, hogy a drámai mértékben felszabaduló citokinek SIRS-t hoznak létre, a hepatociták aktivációja révén az akut fázis fehérjék termelődését is fokozzák. Az akut fázis fehérjékről közismert, hogy a különböző gyulladásos állapotok során meghatározó szerepük van a csontvelői hemopoézis aktiválásában.

A magvas vörösvérsejt egészséges személyekben nem mutathatók ki a perifériás vérben. Ezek tulajdonképpen olyan eritrocita prekursor sejtek, amelyek az érés során filtrálódnak a csontvelő fenestrációin és így normálisan nem jelennek meg a vérben. Megjelenésük vagy a jelentős mértékben megnövekedett eritropoézisre, vagy a filtrációs mechanizmusok károsodására vezethető vissza [284]. A klinikai gyakorlatban a perifériás vérben megjelenő magvas vörösvérsejtek súlyos artériás hipoxiában, súlyos szisztémás fertőzésben, vagy masszív

vérzés utáni állapotra jellemző állapotokban fordulnak elő [285, 286]. Egyes szerzők a magas vörösvérsejtek megjelenése és az intenzív osztályos kimenetel közötti egyértelmű összefüggésről számolnak be: a magas eritrociták megjelenése mind sebészi, mind belgyógyászati kritikus állapotok esetén a rosszabb prognózis jele [287, 288, 289]. Egy másik vizsgálatban azt találták, hogy ARDS-ben szenvedő betegekben a 220 NRBC/ μ L egy olyan határértéknek bizonyult, amely alapján el lehetett különíteni a fatális és nem fatális kimenetelű eseteket [290]. A SARS-CoV-2 infekcióval kapcsolatosan vizsgálatunk idején kevés adat állt rendelkezésre az NRBC-re vonatkozóan. Linssen és munkatársai arra tettek kísérletet, hogy létrehozzanak és validáljanak egy a fertőzés dinamikáját és prognózisát jellemző hemocitometrikus pontrendszert [291]. Ennek egyik eleme volt az NRBC is, és az általuk közölt adatsor is arra utal, hogy jelentős különbség mutatkozik az NRBC-k számában a kritikus állapotú és nem kritikus állapotú COVID-betegekben.

Ehhez hasonlóan mi is emelkedett számú NRBC-t találtunk a SARS-CoV-2 infekció miatt hospitalizált betegeink teljes populációjában és azt is meg kell jegyezzük, hogy azokban a betegekben, akik a fertőzést követően meghaltak, az NRBC értéke csaknem a duplája volt a túlélők NRBC értékének (medián és IQR: 20.0/10.0–80.0/ vs. 10.0/0.0–20.0/). További megfigyelésünk volt az is, hogy amennyiben a kritikus állapotú betegeket túlélés szerint osztályoztuk, a meghaltak és a túlélők között már nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget (medián és IQR: 20.0/10.0–70.0/ vs. 20.0/0.0–40.0). Az a tény azonban, hogy a vörösvérsejt megoszlási szélesség (RBCDW) az intenzív osztályon meghalt betegekben szignifikánsan magasabb volt, mint az intenzív osztályos kezelést túlélő betegeké (medián és IQR: 14.1/13.3–15.0/ vs. 13.2/12.8–14.4), arra utal, hogy az eritropoézis is jelentős mértékben aktiválódik a betegség súlyosságának fokozódásával. Korábbi klinikai vizsgálatok megerősítették, hogy a vörösvérsejt megoszlási szélesség az intenzív osztályos mortalitás egyik erős prediktora akár a közvetlen intenzív osztályos mortalitást, akár az intenzív kezelés utáni kórházi mortalitást tekintjük: a 14.5 %, vagy e fölötti érték a fatális kimenetel egyik nagyon érzékeny prediktora [292]. A mi vizsgálatunkhoz hasonlóan Gowda és munkatársai is összefüggést igazoltak a vörösvérsejt megoszlási szélesség és a COVID-19 betegek mortalitása között [293].

A vérképző rendszer granulocita vonalának aktiválódását szintén sikerült igazolnunk a koronavírus infekció miatt kezelt betegekben. Az éretlen granulocita formák száma

szignifikánsan különbözött az intenzív ellátást igénylő és a nem intenzíves betegek csoportjában. Megfigyelésünk némileg eltér Linssen és munkatársainak eredményeitől, akik az intenzív osztályos kezelést nem igénylő koronavírus fertőzött betegekben nem tudtak jelentős további emelkedést kimutatni az éretlen granulocita formák számában [291]. A mi anyagunk olyan szempontból hasonló ehhez a vizsgálathoz, hogy a SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegek teljes betegpopulációjában sikerült kimutatnunk az éretlen granulocita alakok megjelenését. Az intenzív ellátást igénylő és nem igénylő betegek éretlen granulocita számában igazoltuk a különbséget (az intenzíves betegekben magasabb volt az éretlen granulocita szám), ugyanakkor az intenzív osztályos túlélés és az éretlen sejtalakok száma között nem tudtunk összefüggést kimutatni. Ha tekintetbe vesszük, hogy a granulocitákra jelentős szerep hárul az inflammatórikus citokinek termelődésében és a citokin vihar létrehozásában, akkor eredményeink alapján az feltételezhető, hogy a granulocita-vonal aktiválódása a csontvelőben már a fertőzés egy korai szakaszában megtörténik és a betegség lefolyása során ugyanolyan intenzitással folytatódik is.

A SARS-CoV-2 infekció egyik leggyakoribb és a fatális kimenetelt döntő mértékben meghatározó szövődményei a trombotikus események [294]. Az eddigi vizsgálatok tanúsága szerint a vérlemezkék aktivációjáért a fertőzést követően több tényező is felelőssé tehető: leírták a patogén mikroorganizmusnak a vérlemezkék felszínére történő direkt kötődését és az endotélium károsodását és ennek következtében a von Willebrand faktor felszabadulását is. Mindemellett azt sem szabad elfelejtenünk, hogy önmagában a szisztémás gyulladási válasz is a koagulációs kaskád aktiválásához vezet és a trombin termelődése szintén aktiválja a vérlemezkéket [295]. A légúti vírusok direkt vérlemezke-aktiváló hatását korábban vírus-pneumóniában szenvedő betegekben már leírták [296]. Ismert, hogy a trombocita szám (PLT) légúti vírus infekciókban (így koronavírus fertőzésben is) csökken, és az is, hogy a csökkent trombocita szám a rossz kimenetel prediktora [297]. Ezen korábbi megfigyeléseket saját beteganyagunkon mi is meg tudtuk erősíteni: a teljes SARS-CoV-2 fertőzések csoportban magunk is alacsonyabb trombocita számot találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele, azokhoz képest, akik túléltek a fertőzést. A magasabb átlagos trombocita volumen (MPV), amely a keringő, nagy, többnyire retikuláris trombociták jelenlétére utal, a korábbi megfigyelések alapján a trombocita aktiváció egyik legérzékenyebb markere. Korábbi vizsgálatok során már az enyhe és közepes tüneteket mutató COVID-19 betegekben

különbséget tudtak kimutatni a MPV vonatkozásában. A magasabb MPV értékek a betegség progressziójának és a fatális kimenetelnek az előrejelzői lehetnek [298]. Ehhez a korábbi vizsgálathoz hasonlóan mi is magasabb MPV értékeket találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele és ez igaz volt az egész betegpopulációkra (intenzíves + nem intenzíves), valamint a csak intenzíves betegeinkre is. Egy korábbi irodalmi hivatkozásban intenzív osztályos betegekben hivatkoztak arra, hogy az MPV/PLT arány kritikus állapotú betegekben a trombocita aktiváció egészen specifikus markere [299], ezért ezt is megvizsgáltuk. Azt találtuk, hogy mind a teljes COVID-19 betegpopulációban, mind pedig annak csak intenzíves betegcsoportjában statisztikailag igen magas összefüggést sikerült kimutatni a két paraméter között: minél alacsonyabb volt a trombocita szám, annál magasabb MPV értékeket mértünk. A korai vérlemezke formák megjelenésének egy másik jellemző paramétere, a trombocita megoszlási szélesség (PDW: platelet distribution width), hasonlóan hasznos prediktív paraméternek bizonyult: a teljes betegpopulációban az elhunyt betegekben szignifikánsan magasabb volt, mint azokban, akik a betegséget túléltek. Ugyanezt az összefüggést az intenzíves betegek alcsoportjában nem tudtuk kimutatni. Meg kell jegyeznünk, hogy már a korábbi irodalmi beszámolókból is úgy tekintettek a PDW-re, mint a SARS-CoV-2 infekció jelenlétét megerősítő faktorra (enyhe forma), amennyiben értéke a 12.7 fL-t meghaladta [300], emellett a prognosztikai funkcióját is kimutatták – 17%-ot meghaladó emelkedése esetén az elhalálozás valószínűsége 6,3-szorosra emelkedett [293]. Ezeket a megfigyeléseket a mi eredményeinkkel összevetve azt mondhatjuk, hogy saját teljes SARS-CoV-2 populációban a PDW 21.4 (14.9–57.5) %-nak bizonyult a meghalt és 14.4 (11.6–45.1) %-nak a túlélő betegek körében. Noha a különbségek nem érték el a statisztikai szignifikancia határát az intenzív osztályos alcsoportunkban (51.5 /15.2–57.6/ % az elhunytakban vs. 16.7 /12.3– 57.8/ % a túlélőkben, $p = 0.09$), az eredmények mégis tendenciózusan mutatják, hogy a trombocita aktiváció a kimenetelt jelentős mértékben meghatározó paraméter COVID-19 betegekben. Ezt húzza alá az a közelmúltban közölt vizsgálat is, amely egyszeri 81 mg aszpirin adásával a mortalitás 50%-os csökkenését érte el SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegekben [301].

Vizsgálatainkkal tehát valamennyi sejtvonallal vonatkozásában egyértelműen sikerült igazolnunk a csontvelő hemopoetikus rendszerének aktiválódását SARS-CoV-2 betegekben. Felvázoltunk néhány olyan paramétert is, amelyek egyértelmű összefüggést mutattak a halálozással a teljes

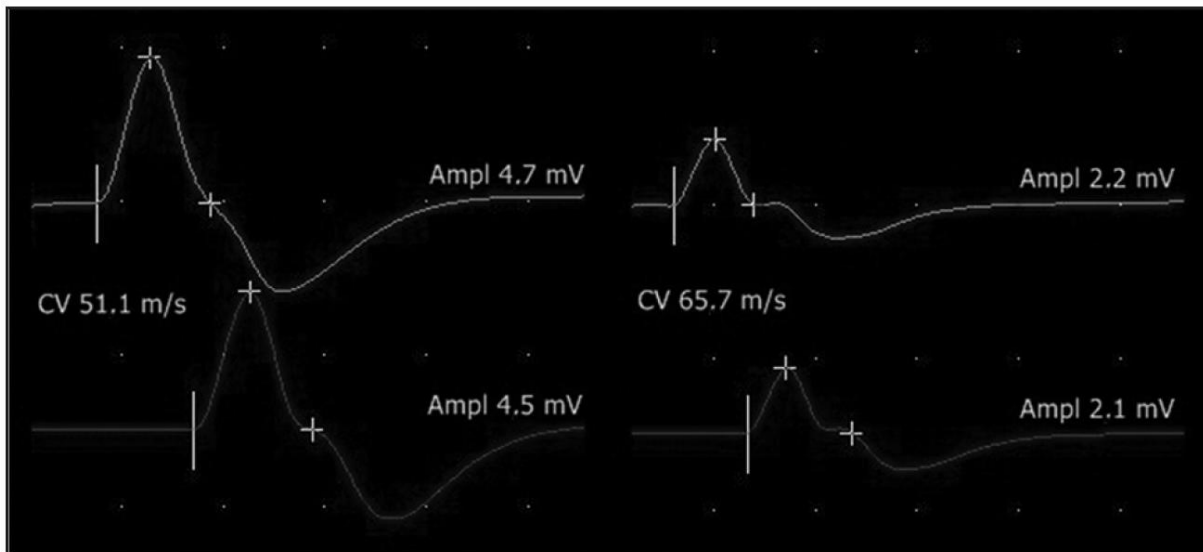
és az intenzív kezelést igénylő populációban is. Korlátozott esetszámunk és egycentrumos vizsgálatunk nem teszi lehetővé, hogy e laboratóriumi értékekre vonatkozóan kórost jelző határértékeket határozhassunk meg.

A kritikus állapotú betegek polineuropátiáját vizsgáló tanulmányunk során megállapítottuk, hogy az elektrofiziológiai elváltozások már a beutalást követő napon kimutathatók. Véleményünk szerint a betegek kimenetelének javítása és a korai rehabilitációra való törekvés miatt fontos felhívni a figyelmet, hogy betegcsoportunkban 85%-ban sikerült igazolni elektrofiziológiai elváltozásokat. Sok esetben a kritikus állapot kezelése során alkalmazott szedáció elfedheti a funkciócsökkenést, és már csak később, súlyosabb formában kerül felismerésre. Ezt a magas arányt egyébként korábbi vizsgálatok is megerősítették [261, 302, 303, 304, 305, 306].

A kritikus állapotú betegekben jelentkező neuromuszkuláris elváltozások patofiziológiai háttere még nem teljesen tisztázott, minden bizonnyal multifaktoriális folyamatról van szó. Az egyéni predispozíciók kívül (alkoholizmus, diabetes mellitus, autoimmun vagy reumatológiai folyamatok, mint alaptergés az előzményben), bioenergetikai zavarokat [307], mikrovaszkuláris elváltozásokat, gyulladást és a celluláris metabolizmus megváltozását feltételezik a háttérben [262, 308]. A folyamat korai fázisban készült izombiopsziás vizsgálatok során az is igazolódott, hogy a kezdeti időszakban nem is annyira szövettani, mintsem inkább funkcionális változásokról van szó, legfeljebb enyhe izomnekrózis jeleivel, annak ellenére, hogy a szenzoros ideg vezetés amplitúdói már jelentősebb mértékben csökkentek [309].

Ezzel összhangban, a mi betegeink jelentős részében a beutalást követően már kimutathatók voltak a kritikus állapothoz társuló neuropátia elektrofiziológiai jelei. Közülük 4 betegben az 5 napos követési időszak alatt már a motoros és a szenzoros amplitúdókban is javulás következett be (közülük is 1 betegben teljes normalizálódás történt). Azokban a betegekben, akik esetén lehetőség volt a hetenkénti követésre, további 3 betegben figyeltük meg az elektrofiziológiai státusz javulását. Ezek alapján azt feltételezhetjük, hogy a kezdeti, funkcionális ideg vezetési eltérésekben bizonyos esetekben spontán javulási folyamat indul meg. Megfigyeléseinket megerősíti Ahlbeck és munkatársainak beszámolója, akik egy hónapon keresztül követték betegeiket és azt találták, hogy a kritikus állapothoz társuló

neuromuszkuláris eltérések a követési idő alatt fluktuációt mutattak. Igazolták továbbá azt is, hogy a neuropátiaként induló, spontán gyógyulást nem mutató esetek hajlamot mutatnak arra, hogy kritikus állapothoz társuló miopátia is kifejlődjön [306]. A következő ábrán bemutatunk egy, a kórlefordulás során rosszabbodást mutató eset nervus medianus motoros amplitudó csökkenését (16. beteg; ld. még 15. táblázatot).



9. ábra – Az ábra a n. medianus CMAP csökkenését mutatja az 1. (bal oldal) és az 5. nap között. Az ideg vezetési sebesség (CV: conduction velocity) értékei a normális tartományban vannak az amplitudóban (Ampl) azonban jelentős fokú a csökkenés.

Ami a CIP-CIM és a kimenetel kapcsolatát illeti, két korábbi vizsgálat is igazolta, hogy a kritikus állapothoz társuló neuropátia kifejlődése és a magasabb halálozás között összefüggés van [310, 311]. Khan és munkatársai még tovább mentek és azt igazolták, hogy azokban a szeptikus betegekben, akikben a felvételt követő ENG vizsgálat kóros volt, szignifikánsan magasabb volt a halálozás [302]. A mi vizsgálatunkban a halálozás prediktora csak részben a felvételkor detektált elektrofiziológiai eltérés volt, sokkal inkább az első hét elektrofiziológiai trendje: a javulást mutató betegek prognózisa jobb volt, mint azoké, akik elektrofiziológiailag rosszabbodást mutattak. Az is igazolódott, hogy a CIP-CIM kialakulása korlátozza, illetve lassítja a szeptikus kórfolyamat javulását követően a rehabilitációt, amely a rossz kimenetel egy újabb magyarázatául szolgálhat [312]. Azt mondhatjuk tehát, hogy a kimenetel attól függ, hogy milyen súlyosak a kezdeti elektrofiziológiai károsodások, milyen a dinamikájuk az első egy hét során (rosszabbodó, vagy javuló tendencia). Meg kell jegyezzük, bár messzemenő

következtetés levonásához az esetszámunk kevés, hogy a fiatalabb betegek inkább a korai fázisban javuló elektrofiziológia és a jobb prognózis volt a jellemző.

A korábbi vizsgálatok és a jelen tanulmány is azt igazolta, hogy a kritikus állapot súlyossága [313, 314] és a többszervi érintettség fennállásának időtartama [315] a CIP független rizikófaktorai. Egy korábbi prospektív obszervációs vizsgálatban az APACHE II és III súlyossági pontszám a kritikus állapothoz társuló neuromuszkuláris elváltozások jó prediktorának bizonyult [313, 314]. Saját anyagunkban nem tudtunk összefüggést kimutatni a felvételkor számított klinikai súlyossági pontszám és a felvételkor észlelt elektrofiziológiai eltérések között. Azt sem tudtuk megfigyelni, hogy a felvételkor mért elektrofiziológiai eltérések előre jelezték volna az első 1 hét elektrofiziológiai rosszabbodási tendenciáját. Sokkal inkább az volt megfigyelhető, hogy fordított az összefüggés a naponta számított SAPS II és APACHE II pontszámok és a motoros és szenzoros ideg vezetési indexek között, azaz minél súlyosabb volt a betegek állapota, annál súlyosabb volt az elektrofiziológiai eltérés az utánkövetéses időszakban. Ez arra utal, hogy a perifériás idegek funkciójának változása (javulás, vagy rosszabbodás) az általános állapot változásával áll legszorosabb összefüggésben. Ez is hangsúlyossá teszi a korai, effektív szepszis kezelés szükségességét.

Vizsgálataink alapján azt mondhatjuk, hogy az elektrofiziológiai eltérések jól visszatükrözik a szisztémás gyulladási reakció során az egész szervezet válaszreakcióit. A korai elektrofiziológiai eltérések, különösen azoknak az első napokban mutatkozó progresszív jellege a perifériás idegeknek a szepszis általi súlyos károsítására és a kritikus állapothoz társuló miopátia kialakulásának veszélyére hívhatják fel a figyelmet. Az a megfigyelésünk, hogy a szeptikus folyamat korai szakban való effektív kezelésével a korai szakban jelentkező neuropátiás eltérések spontán javulást mutatnak, egy újabb adalékot szolgáltatnak ahhoz, hogy miért olyan fontos a szepszis időben megkezdett, komplex és effektív kezelése.

7. Önálló megállapítások

1. A nemzetközi irodalomban az elsők között tanulmányoztuk SARS-CoV-2 infekcióban szenvedő betegekben a hemopoetikus rendszer stressz-reakcióját.
2. Megállapítottuk, hogy a kritikus állapotú koronavírus fertőzöttekben a hemopoetikus stressz reakció kifejezettebb.
3. Megállapítottuk, hogy a magvas vörösvérsejtek (NRBC) jelentősebb számú megjelenése a perifériás vérképben a rossz prognózis jele.
4. A vérképző rendszer granulocita vonalának aktiválódását szintén sikerült igazolnunk a koronavírus infekció miatt kezelt betegekben. Az éretlen granulocita formák (IG) száma szignifikánsan különbözött az intenzív ellátást igénylő és a nem intenzíves betegek csoportjában.
5. A teljes SARS-CoV-2 fertőzéses csoportban alacsonyabb trombocita számot (PLT) találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele, azokhoz képest, akik túléltek a fertőzést. Ezzel párhuzamosan magasabb átlagos trombocita volumen (MPV) értékeket találtunk azokban a betegekben, akiknek fatális volt a kimenetele, és ez igaz volt az egész betegpopulációkra (intenzíves + nem intenzíves), valamint a csak intenzíves betegeinkre is.
6. Kritikus állapotú betegekben végzett prospektív elektrofiziológia tanulmányunkban igazoltuk, hogy a beutalást követően már kimutathatók voltak a kritikus állapothoz társuló polineuropátia (CIP) elektrofiziológiai jelei. Megállapítottuk, hogy a neuropátia súlyossága és a kritikus állapotot jellemző súlyossági pontszámok között összefüggés van.
7. Igazoltuk, hogy a felvételt követő első hétben mutatkozó elektrofiziológiai progresszió a rossz kimenetel prediktora kritikus állapotú betegekben.
8. Kritikus állapotú betegek perioperatív transzportjával kapcsolatos összefoglaló közleményünk hozzájárult saját ezzel kapcsolatos intézeti protokollunk megújításához.

8. Összefoglalás

A kritikus állapotú betegek kimenetelének vizsgálata nagyon fontos az intenzív osztályos tevékenység minőségének értékelése és annak fejlesztése szempontjából. Mindazonáltal, ez nem könnyű feladat, mert a betegek sorsát számos, egymással összefüggő, egymást is befolyásoló faktor határozza meg. Ezen dolgozat kapcsán a COVID-19 betegekben kialakuló hemopoetikus stressz-válasz, a szepszishez társuló CIP (critical illness polyneuropathy) és az intenzív osztályos betegek transzportjának tanulmányozását tűztük ki célul.

A COVID-19 és a hemopoetikus stressz-válasz összefüggéseinek vizsgálata során valamennyi sejtvonalon vonatkozásában egyértelműen sikerült igazolnunk a csontvelő hemopoetikus rendszerének aktiválódását COVID-19 betegekben. Az eredmények arra utalnak, hogy van összefüggés a hemopoetikus stressz-választ jelző paraméterek emelkedett szintje és a betegek állapotának súlyossága, ill. a fatális kimenetel közt. A markerek prognosztikus funkciójának vizsgálata kapcsán az alábbiak a megállapításaink: Az NRBC (nucleated red blood cell count) magasabb volt a fatális esetekben (a teljes betegpopuláció vonatkozásában), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben. A RBCDW (red blood cell distribution width) magasabb volt a fatális esetekben (mind a teljes betegpopulációban, mind az intenzív terápiát igénylő betegekben). Az MPV (mean platelet volume) magasabb volt a fatális esetekben (mind a teljes betegpopulációban, mind az intenzív terápiát igénylő betegekben), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben. Az MPV/PLT (vérlemezske) arány magasabb volt a fatális esetekben (mind a teljes betegpopulációban, mind az intenzív terápiát igénylő betegekben). A PDW (platelet distribution width) magasabb volt a fatális esetekben (a teljes betegpopuláció vonatkozásában), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben. Az IG (immature granulocyte count) magasabb volt a fatális esetekben (a teljes betegpopuláció vonatkozásában), ill. a kritikus állapotú, intenzív kezelést igénylő betegekben.

A szeptikus betegekben kialakuló CIP vizsgálata során megállapítottuk, hogy az intenzív osztályon szepszis miatt kezelt betegek jelentős részében már a felvétel időpontjában észlelhetőek CIP-re utaló elektrofiziológiai eltérések. Az utánkövetéses vizsgálatok eredményei alapján a kezdeti ENG (elektroneurográfias) eltérések tekintetében, bizonyos esetekben spontán javulási folyamat indul meg. A CIP és a kimenetel összefüggése tekintetében megállapítottuk, hogy vizsgálatunkban a halálozás prediktora csak részben a felvételkor detektált elektrofiziológiai eltérés volt, sokkal inkább az első hét elektrofiziológiai trendje: a javulást mutató betegek prognózisa jobb volt, mint azoké, akik elektrofiziológiailag rosszabbodást mutattak. Az állapotsúlyosság és a CIP összefüggése tekintetében az volt megfigyelhető, hogy fordított az összefüggés a naponta számított SAPS II és APACHE II pontszámok, ill. a motoros és szenzoros ideg vezetési indexek között, azaz minél súlyosabb volt a betegek állapota, annál súlyosabb volt az elektrofiziológiai eltérés az utánkövetéses időszakban. Ez arra utal, hogy a perifériás idegek funkciójának változása (javulás, vagy rosszabbodás) az általános állapot változásával áll legszorosabb összefüggésben.

Az értekezés harmadik részét megalapozó publikáció egy nemzetközi felkérésre készült összefoglaló apropóján az aneszteziológus feladatait foglalja össze a kritikus állapotú betegek perioperatív szállítása során. Közleményünk hozzájárult saját ezzel kapcsolatos intézeti protokollunk megújításához.

9. Summary

Assessing the outcome of critically ill patients is very important for evaluating and improving the quality of ICU activity. However, this is not an easy task, because the fate of patients is determined by a number of interrelated and interacting factors. In this thesis, we aimed to study the haemopoietic stress response in COVID-19 patients, the CIP (critical illness polyneuropathy) associated with sepsis and the transport of ICU patients.

By investigating the relationship between COVID-19 and the haematopoietic stress response, we have clearly demonstrated the activation of the bone marrow haematopoietic system in COVID-19 patients for all cell lines. The results suggest that there is a correlation between elevated levels of parameters indicative of the haematopoietic stress response and the severity of the patients' condition and fatal outcome. In the context of the prognostic function of these markers, we found that NRBC (nucleated red blood cell count) was higher in fatal cases (for the whole patient population) and in critically ill patients requiring intensive care. RBCDW (red blood cell distribution width) was higher in fatal cases (both in the total patient population and in patients requiring intensive therapy). The MPV (mean platelet volume) was higher in fatal cases (both in the total patient population and in patients requiring intensive therapy) and in critically ill patients requiring intensive care. MPV/PLT (platelet) ratio was higher in fatal cases (both in the total patient population and in patients requiring intensive therapy). PDW (platelet distribution width) was higher in fatal cases (both in the total patient population and in patients requiring intensive therapy) and in critically ill patients requiring intensive therapy. IG (immature granulocyte count) was higher in fatal cases (for the total patient population) and in critically ill patients requiring intensive care.

In the study of CIP in septic patients, we found that a significant proportion of patients treated for sepsis in the ICU have electrophysiological abnormalities suggestive of CIP at the time of admission. The results of follow-up studies suggest that, with respect to the initial ENG abnormalities, a spontaneous improvement process is initiated in some cases. With regard to the association between CIP and outcome, we found that in our study the predictor of mortality was only partly the electrophysiological abnormality detected on admission, but rather the electrophysiological trend during the first week: patients who showed improvement had a better prognosis than those who showed electrophysiological deterioration. With regard to the association between severity of condition and CIP, it was observed that there was an inverse correlation between daily SAPS II and APACHE II scores and motor and sensory nerve conduction indices, i.e. the more severe the patients' condition, the more severe the electrophysiological abnormality during the follow-up period. This suggests that changes in peripheral nerve function (improvement or worsening) are most closely related to changes in overall condition.

The third part of the thesis is based on an internationally commissioned summary, summarising the role of the anaesthetist in the perioperative transport of critically ill patients. Our publication contributed to the renewal of our own institutional protocol in this field.

10. Tárgyszavak

kritikus állapotú betegek kezelésének kimenetele, SARS-CoV-2, COVID-19, hemopoetikus stressz, szepszis, kritikus állapothoz társuló polineuropátia, kritikus állapotú betegek szállítása

outcome of treatment for critically ill patients, SARS-CoV-2, COVID-19, hemopoietic stress, sepsis, critical illness polyneuropathy (CIP), transport of critically ill patients

11. Rövidítések jegyzéke

AAAR – abdominal aorta aneurysm rupture / hasi főverőér tágulat megrepedése

ACE2 – angiotenzin konvertáz enzim 2

ACPO – acute cardiogenic pulmonary oedema / heveny bal-szívfél elégtelenség okozta tüdővizényő

AECOPD – acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / krónikus obstruktív tüdőbetegség heveny fellángolása

AGM – aorta-gonad-mesonephros (embrionális régió)

Alb – albumin

ALS – amyotrophic lateral sclerosis / miotrófiás laterálszklerózis

AMBU – artificial manual breathing unit / lélegeztető-ballon

AMI – acute myocardial infarction / szívinfarktus

APACHE II – acute physiology and chronic health evaluation score (2nd version) / heveny élettani eltérések és krónikus egészségügyi állapot felmérésén alapuló állapotsúlyossági skála (2. változata)

ARDS – acute respiratory distress syndrome / heveny légzési distressz szindróma

ASA – acetilszalicilsav

ATIII – antitrombin III

ATP – adenzin trifoszfát

AVB – atrio-ventricular block / pitvar-kamrai vezetési blokk

BC – B-limfocita

BE – base excess / bázishiány

BFU-E – burst forming unit erythroid / eritroid fellángolásképző egység

BMI – body mass index / testtömeg-index

Ca – kalcium

CAUTI / CA-UTI – catheter associated urinary tract infection / katéterhez társuló húgyúti fertőzés

CAVE – figyelj! / vigyázz!

CD – cluster of differentiation / sejtfelszíni differenciációs molekulák

CDP – common dendritic cell progenitor / közös dendritikus sejt előalak

CFU-B – colony forming unit basophil / bazofil granulocita kolóniaformáló egység

CFU-E – colony forming unit erythrocyte / vörösvértest kolóniaformáló egység

CFU-Eo – colony forming unit eosinophil / eozinofil granulocita kolóniaformáló egység

CFU-G – colony forming unit granulocyte / neutrofil granulocita kolóniaformáló egység

CFU-GEMM – colony forming unit granulocyte erythrocyte monocyte megakaryocyte / granulocita vörösvértest monocita megakariocita kolóniaformáló egység

CFU-GM – colony forming unit granulocyte monocyte / granulocita monocita kolóniaformáló egység

CFU-L – colony forming unit lymphocyte / limfocita kolóniaformáló egység

CFU-M – colony forming unit monocyte / monocita kolóniaformáló egység

CFU-Mk(Meg) – colony forming unit megacaryocyte / megakariocita kolóniaformáló egység

CIAW / CIW – critical illness (associated) weakness / kritikus állapothoz társuló gyengeség

CIM – critical illness myopathy / kritikus állapothoz társuló izombetegség

CIP – critical illness polyneuropathy / kritikus állapothoz társuló idegbetegség

CIPNM – critical illness polyneuropathy and myopathy / kritikus állapothoz társuló ideg- és izombetegség

CK – kreatin kináz (enzim)

CLABSI – central line associated blood stream infection / centrális vénás katéterhez köthető véráramfertőzés

CLP – common lymphocyte progenitor / közös limfocita progenitor

CMAP – compound muscle action potential / összetett izom akciós potenciál

CML – chronic myeloid leukaemia / krónikus mieloid leukémia

CMP – common myeloid progenitor / közös mieloid progenitor

COPD – chronic obstructive pulmonary disease / krónikus obstruktív tüdőbetegség

COX – ciklooxigenáz (enzim)

COVID-19 – coronavirus disease of 2019 /2019-ben kitört, koronavírus okozta járványos megbetegedés

CO₂ – széndioxid (molekula)

CPAP – continuous positive airway pressure / folyamatos pozitív légúti nyomás

CPR – cardio-pulmonary resuscitation / újraélesztés

CRBI – catheter related bloodstream infection / (intravaszkuláris) katéterhez társuló véráramfertőzés

CRP – C-reaktív peptid

CSF – colony stimulating factor / kolóniastimuláló faktor

CT – computed tomography / számítógépes tomográfia

CV – conduction velocity / (ideg)vezetési sebesség

DAMP – damage-associated molecular pattern / károsodáshoz társuló molekuláris mintázat

DGP – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin / Német Tüdőgyógyászati Társaság

DKA – diabetic ketoacidosis / diabéteszes ketoacidózis

DM – diabetes mellitus / cukorbetegség

DMS – direct muscle stimulation / közvetlen izomingerlés

DNS – deoxiribonukleinsav

ECHO – echocardiography / szívultrahang (vizsgálat)

ECM – extracellular matrix / sejtek közti tér

EKG – elektrokardiográfia, elektrokardiogramm

ELAM-1 – endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 / endothelsejtek és fehérvérsejtek közti adhéziós molekula

EMG – elektromiográfia

ENG – elektroneurográfia

Eo-CSF – eosinophil colony stimulating factor / eozinofil granulociták kolóniáit stimuláló faktor

EPO – eritropoetin

FDP – fibrin degradation product / fibrin lebomlásából keletkező anyag

FiO₂ – fraction of inspired oxygen / a belégzett oxigén aránya

Flt3 – fibromyalgia syndrome-like tyrosine kinase 3 / fibromialgiához köthető tirozin kináz

FXa – aktivált X. véralvadási faktor

GBS – Guillain-Barré-szindróma

G-CSF – granulocyte colony stimulating factor / neutrofil granulociták kolóniáit stimuláló faktor

GGO – ground-glass opacity / tejüveg-homály

GI – gastrointestinal / gasztrointesztinális

GM-CSF – granulocyte monocyte colony stimulating factor / neutrofil granulociták és monociták kolóniáit stimuláló faktor

GMP – granulocyte monocyte progenitor / granulocita monocita progenitor

GOT – glutamát-oxálacetát aszpartát aminotranszferáz (enzim)

GPT – glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz (enzim)

HA – haemadsorption / hemadszorpció

HAP – hospital-acquired pneumonia / kórházban szerzett tüdőgyulladás

HBV – hepatitisz B vírus

HCO₃ – bikarbonát (molekula)

HCV – hepatitisz C vírus

Hgb – hemoglobin

HFNO – high-flow nasal oxygen (therapy) / magas áramlású oxigénterápia

Hgmm – higanymilliméter

HIV – humán immundeficiencia vírus

hIVIG – humán intravénás immunglobulin

HMGB1 – high mobility group box 1 / 1-es típusú magas mozgékonyágú (sejtmagbeli) fehérje

HPSCs – hemopoietic stem- and progenitor cells / vérképző ős- és progenitor sejtek

HSPs – heat shock proteins / hősokk fehérjék

HSV – herpesz szimplex vírus

HT – hipertónia / magasvérnyomás-betegség

Htc – haematocrit / hematokrit

H2RB – hisztamin 2 receptor blokkoló (gyógyszer)

iCa – ionizált kalcium

ICAM-1 - intercellular adhesion molecule 1 / 1-es típusú intercelluláris adhézios molekula

ICP – intracranial pressure / koponyaűri nyomás

ICU-AW – intensive care unit acquired weakness / intenzív osztályon szerzett gyengeség

IFN – interferon

IG – immature granulocyte (count) / éretlen granulocita (szám)

Ig – immunglobulin

IgG – G-típusú immunglobulin

IgGAM – IgM és IgA molekulákkal dúsitott IgG (gyógyszer)

IgM – M-típusú immunglobulin

IL – interleukin

IPPV – intermittent positive pressure ventilation / intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés

IQR – interquartile ratio / interkvartilis tartomány

ISU – immunosuppression / immunszupresszió (gyógyszeres)

ISZB – iszkémiás szívbetegség

ITO – intenzív terápiás osztály

JAK – Janus-arcú kináz

LDH – laktát dehidrogenáz

LMWH – low molecular weight heparin / kis molekulásúlyú heparin

LMPP – lymphoid-primed multipotent progenitor / limfoid irányba részlegesen elkötelezett multipotens progenitor

LT-HSC – long term hematopoietic stem cell / hosszú élettartamú vérképző őssejt

LUCAS – Lund University Cardiopulmonary Assist System / a Lund Egyetemen kifejlesztett mechanikus mellkaskompressziós eszköz

Ly – limfocita

MACI – multirezisztens Acinetobacter

M-CSF – monocyte colony stimulating factor / monociták kolóniáit stimuláló faktor

MDP – monocyte-dendritic progenitor / monocita és dendritikus sejt progenitor

MEP – megakaryocyte-erythrocyte progenitor / megakariocita és vörövérttest progenitor

MERS – Middle East respiratory syndrome / közel-keleti légzési szindróma

MG – myasthenia gravis / miaszténia grávisz

min – minutum / perc

MIS – multisystem inflammatory syndrome / több szervrendszert érintő gyulladós szindróma

MNCI – motor nerve conduction index / motoros ideg vezetési index

MODS – multi-organ dysfunction syndrome / többszervi működészavar szindróma

MOF – multi-organ failure / többszervi elégtelenség

MPP – multipotent progenitor / multipotens progenitor

MPV – mean platelet volume / átlagos vérlemezke térfogat

MRK – multirezisztens kórokozó

mRNS – messzendezer (hírvivő) ribonukleinsav

MRTG – mellkasröntgen

MSCs – mesenchymal stem cells / mezenchimális őssejtek

MUAP – muscle unit action potential / izomegység akciós potenciál

Na – nátrium

NCS – nerve conduction study / ideg ingervezetési vizsgálat (elektroneurográfia)

Neu – neutrofil (granulocita)

NF- κ B – nuclear factor kappa B / kappa B transzkripció faktor

NIBP – non-invasive blood pressure / nem-invazív vérnyomásmérés

NIV – non-invasive ventilation / nem-invazív lélegeztetés

NK / NKC – natural killer cell / természetes ölüsejt

NMJ – neuromuscular junction / ideg-izom kapcsolódás

NMBA – neuromuscular blocking agent / ideg-izom kapcsolódást gátló ágens (perifériás izomrelaxáns)

NRBC – nucleated red blood cell (count) / magvas (éretlen) vörövérttest (szám)

NS – non-significant / nem szignifikáns

O₂ – oxigén (molekula)

PaCO₂ – artériás parciális széndioxid nyomás

PAMP – pathogen-associated molecular pattern / kórokozóhoz társuló molekuláris mintázat

PaO₂ – artériás parciális oxigén nyomás

PCAC – post-cardiac arrest care / poszt-reszuscitációs ellátás

PCR – polymerase chain reaction / polimeráz lánreakció

PCT – procalcitonin / prokalcitonin

PDW – platelet distribution width / vérlemezke (térfogat) megoszlási szélessége

PE – pulmonary embolisation / tüdőembólia

PEEP – positive end-expiratory pressure / kilégzésvégi pozitív nyomás

PEG – percutaneous endoscopic gastrostomy / perkután endoszkópos gasztrosztómia

pH – potentia hydrogeni / hidrogénion-kitevő

PI – protrombin idő

PLT – platelet (count) / vérlemezke (szám)

PMN – polimorfonukleáris granulocita

PPE – personal protective equipment / egyéni védőfelszerelés

PRRs – pattern recognition receptors / molekuláris mintázatot felismerő receptor

PRVC – pressure regulated volume controlled (ventilation) / nyomás-szabályozott, térfogat-kontrollált lélegeztetés

RAT – rapid antigén teszt

RBC – red blood cell (count) / vörösvértes (szám)

RdRp – RNS-dependens RNS-polimeráz

RBCDW – red (blood cell) distribution width / vörösvértestek térfogatának megoszlási szélessége

RMW – respiratory muscle weakness / légzőizom-gyengeség

RNS – ribonukleinsav vagy (szövegkörnyezettől függően) repetitive nerve stimulation / ismétlődő idegi ingerlés

ROS – reactive oxygen species / reaktív oxigén-szabadgyökök

RRT – renal replacement therapy / vesepótló kezelés

SAP – serious acute pancreatitis / súlyos heveny hasnyálmirigy-gyulladás

SAPS II – simplified acute physiology score (2nd version) / egyszerűsített, heveny élettani eltéréseket felmérő skála (2. változata)

SARS – severe acute respiratory syndrome / súlyos heveny légzési szindróma

SARS-CoV-2 – súlyos heveny légzési szindrómát okozó 2-es típusú koronavírus

SCF – stem cell factor / őssejt-faktor

SDF-1 – stromal cell-derived factor 1 / 1-es típusú sztrómasejtekből származó faktor

SIMV – synchronised intermittent mandatory ventilation / szinkronizáltan közbeiktatott kötelező légvételekkel történő lélegeztetés

SIRS – systemic inflammatory response syndrome / szisztémás gyulladásos válaszreakció

SLS – sodium lauryl sulphate / nátrium-lauril-szulfát

SNAP – sensory nerve action potential / érzőideg akciós potenciál

SNCI – sensory nerve conduction index / érzőideg vezetési index

SOFA – sequential organ failure assessment (score) / szekvenciális szervi elégtelenség felmérés (skála)

SpO₂ – perifériás (pulzoximéterrel mért) oxigén telítettség

ST-HSC – short term hematopoietic stem cell / rövid élettartamú vérképző őssejt

TAG – vérlemezke aktiváció gátló (gyógyszer)

TBC – tuberkulózis / gümőkór

TC – T-limfocita

Thr / thr – vérlemezke

TLR – Toll-like receptor / Toll-szerű receptor

TNF α / TNF- α – tumornekrózis faktor alfa

TPO – trombopoetin

UFH – unfractionated heparin / nem frakcionált heparin

UH – ultrahang (vizsgálat)

UTI – urinary tract infection / húgyúti fertőzés

VALI – ventialtor-associated lung injury / gépi lélegeztetéshez társuló tüdőkárosodás

VAP – ventialtor-associated pneumonia / gépi lélegeztetéshez társuló tüdőgyulladás

VC – vércukor

VF – ventricular fibrillation / kamrafibrilláció

VILI – ventialtor-induced lung injury / gépi lélegeztetés által kiváltott tüdőkárosodás

VT – ventricular tachycardia / kamrai tahikardia

vt – vörösvértest

VZV – varicella zoster vírus

WBC – white blood cell (count) / fehérvérsejt szám

We – vörösvértest-süllyedés

WHO – World Health Organisation / Egészségügyi Világszervezet

12. Referenciák

12.1 A disszertációban hivatkozott közlemények listája

- 1) Hayes JA, Black NA, Jenkinson C, Young JD, Rowan KM, Daly K, et al. Outcome measures for adult critical care: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 24.
- 2) Beane A, Salluh JIF, Haniffaa R. What intensive care registries can teach us about outcomes. *Curr Opin Crit Care* 2021; 27: 537–543.
- 3) Teixeira C, Kern M, Goulart Rosa R. What outcomes should be evaluated in critically ill patients? *Rev Bras Ter Intensiva* 2021; 33(2): 312-319.
- 4) Wunsch H, Guerra C, Barnato AE, Angus DC, Li G, Linde-Zwirble WT. Three-Year Outcomes for Medicare Beneficiaries Who Survive Intensive Care. *JAMA*, 2010; 303(9): 849-856.
- 5) Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical Care* 2013; 17: R81.
- 6) Detsky ME, Harhay MO, Bayard DF, Delman AM, Buehler AE, Kent SA, et al. Six-Month Morbidity and Mortality among Intensive Care Unit Patients Receiving Life-Sustaining Therapy A Prospective Cohort Study. *Annals ATS* 2017; 14(10): 1562-1570.
- 7) Abuhasira R, Anstey M, Novack V, Bose S, Talmor D, Fuchs L. Intensive care unit capacity and mortality in older adults: a three nations retrospective observational cohort study. *Annals of Intensive Care* 2022; 12: 20.
- 8) Capuzzo M, Volta CA, Tassinati T, Moreno RP, Valentin A, Guidet B. Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. *Critical Care* 2014; 18: 551.
- 9) Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2021; 76: 537–548.
- 10) Auld SC, Harrington KRV, Adelman MW, Robichaux CJ, Overton EO, Caridi-Scheible M, et al. Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Critical Care Medicine* 2022; 50(2): 245-255.
- 11) Antonio e Silva LG, Dantas de Maio Carrilho CM, Talizin TB, Queiros Cardoso LT, Lopes Lavado E, Magalhães Carvalho Grion C. Risk factors for hospital mortality in intensive care unit survivors: a retrospective cohort study. *Acute and Critical Care* 2023; 38(1): 68-75.
- 12) Soares Pinheiro FGM, Santana Santos E, Barreto IDC, Weiss C, Vaez AC, Oliveira JC, et al. Mortality Predictors and Associated Factors in Patients in the Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Critical Care Research and Practice* 2020; Article ID 1483827.
- 13) Mayr VD, Dünser MW, Greil V, Jochberger S, Luckner G, Ulmer H, et al. Causes of death and determinants of outcome in critically ill patients. *Critical Care* 2006; 10: R154.

- 14) Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1105–1122.
- 15) de Rooij SE, Abu-Hanna A, Levi M, de Jonge E. Factors that predict outcome of intensive care treatment in very elderly patients: a review. *Critical Care* 2005; 9: R307-R314.
- 16) Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical Infectious Diseases* 2021; 72(9): e206–14.
- 17) Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, Macleod KDM, Yu YC, Davids R, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2021; 76: 1224–1232.
- 18) Bion JF, Abrusci T, Hibbert P. Human factors in the management of the critically ill patient. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105(1): 26–33.
- 19) Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *J Family Med Prim Care* 2022; 11: 10-7.
- 20) Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 729-734.
- 21) V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS- CoV-2. *Nature Reviews, Microbiology* 2021; 19: 155-170.
- 22) Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nature Reviews, Microbiology* 2023; 21: 361–379.
- 23) Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J, Peacock SJ, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nature Reviews, Microbiology* 2023; 21: 162–177.
- 24) Mahilkar S, Agrawal S, Chaudhary S, Parikh S, Sonkar SC, Verma DK, et al. SARS-CoV-2 variants: Impact on biological and clinical outcome. *Front Med* 2022; 9: 995-960.
- 25) Konings F, Perkins MD, Kuhn JH, Pallen MJ, Alm EJ, Archer BN, et al. SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nature Microbiology* 2021; 6: 821–823.
- 26) Andre M, Lau LS, Pokharel MD, Ramelow J, Owens F, Souchak J, et al. From Alpha to Omicron: How Different Variants of Concern of the SARS-Coronavirus-2 Impacted the World. *Biology* 2023; 12: 1267-1289.
- 27) Guo Y, Han J, Zhang Y, He J, Yu W, Zhang X, et al. SARS-CoV-2 Omicron Variant: Epidemiological Features, Biological Characteristics and Clinical Significance. *Front Immunol* 2022; 13: 877101.

- 28) Relan P, Motaze NV, Kothari K, Askie L, Le Polain de Waroux O, Van Kerkhove MD, et al. Severity and outcomes of Omicron variant of SARS-CoV-2 compared to Delta variant and severity of Omicron sublineages: a systematic review and metanalysis. *BMJ Glob Health* 2023; 8: e012328.
- 29) Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses* 2023; 15: 167-194.
- 30) Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS- CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews, Molecular Cell Biology* 2022; 23: 3-20.
- 31) Banerjee S, Wang X, Du S, Zhu C, Jia Y, Wang Y, et al. Comprehensive role of SARS-CoV-2 spike glycoprotein in regulating host signaling pathway. *J Med Virol* 2022; 94: 4071–4087.
- 32) Liu J, Li Y, Liu Q, Yao Q, Wang X, Zhang H, et al. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection. *Cell Discovery* 2021; 7: 17-21.
- 33) Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40: 905–919.
- 34) Mironov AA, Savin MA, Beznoussenko GV. COVID-19 Biogenesis and Intracellular Transport. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 4523-4547.
- 35) Pizzato M, Baraldi C, Boscato Sopetto G, Finozzi D, Gentile C, Gentile MD, et al. SARS-CoV-2 and the Host Cell: A Tale of Interactions. *Front Virol* 2022; 1: 815388.
- 36) Sapir T, Averch Z, Lerman B, Bodzin A, Fishman Y, Maitra R. COVID-19 and the Immune Response: A Multi-Phasic Approach to the Treatment of COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 8606.
- 37) Maison DP, Deng Y, Gerschenson M. SARS-CoV-2 and the host - immune response. *Front Immunol* 2023; 14: 1195871.
- 38) Conway EM, Mackman N, Warren RQ, Wolberg AS, Mosnier LO, Campbell RA, et al. Understanding COVID-19- associated coagulopathy. *Nature Reviews, Immunology* 2022; 22: 639-649.
- 39) Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Reviews* 2021; 47: 100761.
- 40) Hagman K, Hedenstiern M, Rudling J, Gille-Johnson P, Hammam B, Grabbe M, et al. Duration of SARS-CoV-2 viremia and its correlation to mortality and inflammatory parameters in patients hospitalized for COVID-19: a cohort study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2022; 102: 115595.

- 41) Jacobs JL, Bain W, Naqvi A, Staines B, Castanha PMS, Yang H, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viremia Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Severity and Predicts Clinical Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2022; 74(9): 1525–33.
- 42) Turk C, Turk S, Malkan UY, Haznedargoglu IC. Three critical clinicobiological phases of the human SARS-associated coronavirus infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 8606-8620.
- 43) Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathology* 2020; 33: 2128–2138.
- 44) Zadeh NM, Mashinchi Asl NS, Forouharnejad K, Ghadimi K, Parsa S, Mohammadi S, et al. Mechanism and adverse effects of COVID-19 drugs: a basic review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 2021; 13(4): 102-109.
- 45) Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21: 496-510.
- 46) Duval D, Palmer JC, Tudge I, Pearce-Smith N, O’Connell E, Bennett A, et al. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. *BMJ* 2022; 377: e068743.
- 47) Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2023; 64: 90–107.
- 48) Harris M, Hart J, Bhattacharya O, Russell FM. Risk factors for SARS-CoV-2 infection during the early stages of the COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Front Public Health* 2023; 11: 1178167.
- 49) Zsichla L, Müller V. Risk Factors of Severe COVID-19: A Review of Host, Viral and Environmental Factors. *Viruses* 2023; 15: 175-254.
- 50) McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open* 2020; 10: e039652.
- 51) Cheng C, Zhang DD, Dang D, Geng J, Zhu P, Yuan M, et al. The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients. *Infect Dis Poverty* 2021; 10: 119-132.
- 52) Bikbov B, Bikbov A. Maximum incubation period for COVID-19 infection: Do we need to rethink the 14-day quarantine policy? *Travel Medicine and Infectious Disease* 2021; 40: 101976.
- 53) da Rosa Mesquita R, CFrancelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Faria de Oliveira D, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr* 2021; 133: 377–382.

- 54) Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720.
- 55) Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *American Journal of Emergency Medicine* 2022; 54: 46–57.
- 56) Celik I, Öztürk R. From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2021; 51: 3284-3300.
- 57) Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(11): 1380–1388.
- 58) Casas-Rojoa JM, Antón-Santosa JM, Millán-Núñez-Cortésb J, Lumbreras-Bermejoc C, Ramos-Rincónd CM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp* 2020; 220(8): 480-494.
- 59) Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 1902–1914.
- 60) Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y, et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; 26: 1400-1405.
- 61) Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2021; 15: 869-875.
- 62) Velavana TP, Meyer CG. COVID-19: A PCR-defined pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* 2021; 103: 278–279.
- 63) Teymouri M, Mollazadeh S, Mortazavi H, Ghale-noie ZN, Keyvani V, Aghababaei F, et al. Recent advances and challenges of RT-PCR tests for the diagnosis of COVID-19. *Pathology - Research and Practice* 2021; 221: 153443.
- 64) Aruleba RT, Adekiya TA, Ayawei N, Obaido G, Aruleba K, Mienye ID, et al. COVID-19 Diagnosis: A Review of Rapid Antigen, RT-PCR and Artificial Intelligence Methods. *Bioengineering* 2022; 9: 153-171.
- 65) Arshadi M, Fardsanei F, Deihim B, Farshadzadeh Z, Nikkhahi F, Khalili F, et al: Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Detection: A Systematic Review With Meta-analysis. *Front Med* 202; 9: 870738.
- 66) Rosella LC, Agrawal A, Gans J, Goldfarb A, Sennik S, Stein J. Large-scale implementation of rapid antigen testing system for COVID-19 in workplaces. *Sci Adv* 2022; 8: eabm3608.
- 67) Katzenschlager S, Brümmer LE, Schmitz S, Tolle H, Manten K, Gaeddert M, et al. Comparing SARS-CoV-2 antigen-detection rapid diagnostic tests for COVID-19 self-testing / self-sampling with molecular and professional-use tests: a systematic review and meta-analysis. *Nature Scientific Reports* 2023; 13: 21913.

- 68) Kundu D, Gautam P, Dayanand D, Gunasekaran K, Manesh A, Sebastian M, et al. The role and diagnostic accuracy of serology for COVID-19. *BMC Infectious Diseases* 2022; 22: 390-398.
- 69) Vengesai A, Midzi H, Kasambala M, Mutandadzi H, Mduluza-Jokonya TL, Rusakaniko S, et al. A systematic and meta-analysis review on the diagnostic accuracy of antibodies in the serological diagnosis of COVID-19. *BMC Systematic Reviews* 2021; 10:155-178.
- 70) Luks AM, Swenson ER. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with COVID-19 at Home - Potential Pitfalls and Practical Guidance. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(9): 1040–1046.
- 71) Nguyen LS, Helias M, Raia L, Nicolas E, Jaubert P, Benghanem S, et al. Impact of COVID-19 on the association between pulse oximetry and arterial oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Nature Scientific Reports* 2022; 12: 1462.
- 72) Sanghani H, Bansal S, Parmar V, Shah R. Study of Arterial Blood Gas Analysis in Moderateto- Severe COVID-19 Patients. *Cureus* 2022; 14(7): e26715.
- 73) Bezuidenhout MC, Wiese OJ, Moodley D, Maasdorp E, Davids MR, Koegelenberg CFN, et al. Correlating arterial blood gas, acid–base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Annals of Clinical Biochemistry* 2021; 58(2): 95–101.
- 74) Pourbagheri-Sigaroodia A, Bashasha D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta* 2020; 510: 475–482.
- 75) Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1131–1134.
- 76) Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics* 2020; 40: 1848–1865.
- 77) Machnicki S, Patel D, Singh A, Talwar A, Mina B, Oks M, et al. The Usefulness of Chest CT Imaging in Patients With Suspected or Diagnosed COVID-19 - A Review of Literature. *Chest* 2021; 160(2): 652-670.
- 78) Jalabera C, Lapotreb T, Morcet-Delattreb T, Ribetb F, Jouneauc S, Lederlinb M. Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2020; 101: 431–437.
- 79) Majrashi NAA. The value of chest X-ray and CT severity scoring systems in the diagnosis of COVID-19: A review. *Front Med* 2023; 9: 1076184.
- 80) Spogis J, Fusco S, Hagen F, Kaufmann S, Malek N, Hoffmann T. Repeated Lung Ultrasound versus Chest X-ray—Which One Predicts Better Clinical Outcome in COVID-19? *Tomography* 2023; 9: 706-716.
- 81) Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2021; 114(9): 428–442.

- 82) Aslan A, Aslan C, Zolbanin NM, Jafari R. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia* 2021; 13: 14-29.
- 83) Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? *Critical Care* 2020; 24: 198-203.
- 84) Ntchana A, Shrestha S, Pippin M. Cardiovascular Complications of COVID-19: A Scoping Review of Evidence. *Cureus* 2022; 15(11): e48275.
- 85) Tolu-Akinnawo O, Adusei Poku F, Elimihele T, League M, Adkins CF, Okafor H. Acute Cardiovascular Complications of COVID-19: A Systematic Review. *Cureus* 2023; 15(5): e38576.
- 86) Fanaroff AC, Lopes RD. COVID-19 Thrombotic Complications and Therapeutic Strategies. *Annu Rev Med* 2023. 74: 15–30.
- 87) García-Ortega A, de la Rosa D, Oscullo G, Castillo-Villegas D, López-Reyes R, Martínez-García MÁ. Coagulation disorders and thromboembolic disease in COVID-19: review of current evidence in search of a better approach. *J Thorac Dis* 2021; 13(2): 1239-1255.
- 88) Dale L. Neurological Complications of COVID-19: A Review of the Literature. *Cureus* 2022; 14(8): e27633.
- 89) Molaverdi G, Kamal Z, Safavi M, Shafiee A, Mozhgani SH, Ghobadi MZ, et al. Neurological complications after COVID-19: A narrative review. *eNeurologicalSci* 2023; 33: 100485.
- 90) Estella Á, Vidal-Cortés P, Rodríguez A, Ojeda A, Martín-Loeches I, Díaz E, et al. Management of infectious complications associated with coronavirus infection in severe patients admitted to ICU. *Medicina Intensiva* 2021; 45: 485-500.
- 91) Du Q, Zhang D, Hu W, Li X, Xia Q, Wen T, et al. Nosocomial infection of COVID-19: A new challenge for healthcare professionals (Review). *International Journal of Molecular Medicine* 2021; 47: 31-41.
- 92) Heubner L, Hattenhauer S, Güldner A, Petricka PL, Rößler M, Schmitt J, et al. Characteristics and outcomes of sepsis patients with and without COVID-19. *Journal of Infection and Public Health* 2022; 15: 670–676.
- 93) Chen S, Gao Z, Hu L, Zuo Y, Fu Y, Wei M, et al. Association of Septic Shock with Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Advances in Virology* 2022; Article ID: 3178283.
- 94) Zahornacky O, Porubcin Š, Rovnakova A, Jarcuska P. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with Recent Infection with COVID-19. *Diagnostics* 2023; 13: 983-993.
- 95) Molloy EJ, Nakra N, Gale C, Dimitriades VR, Lakshminrusimha S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatric Research* 2023; 93: 1499–1508.
- 96) Kunal S, Ish P, Sakthivel P, Malhotra N, Gupta K. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart & Lung* 2022; 54: 7-18.

- 97) Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *European Journal of Pharmacology* 2020; 889: 173644.
- 98) Haddad F, Dokmak G, Karaman R. A Comprehensive Review on the Efficacy of Several Pharmacologic Agents for the Treatment of COVID-19. *Life* 2022; 12: 1758.
- 99) Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Baghi HB, et al. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023; 162: 114367.
- 100) Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022; 9: Art. No.: CD015395.
- 101) Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023; 1: Art. No.: CD014962.
- 102) Blair HA. Remdesivir: A Review in COVID-19. *Drugs* 2023; 83: 1215–1237.
- 103) Tian F, Feng Q, Chen Z. Efficacy and Safety of Molnupiravir Treatment for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2023; 62: 106870.
- 104) Hung DT, Ghula S, Aziz JMA, Makram AM, Tawfik GM, Abozaid AAF, et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *International Journal of Infectious Diseases* 2022; 120: 217–227.
- 105) Hurt AC, Wheatley AK. Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses* 2021; 13: 628-642.
- 106) Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. Limited neutralisation of the SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.1 and BA.2 by convalescent and vaccine serum and monoclonal antibodies. *eBioMedicine* 2022; 82: 104158.
- 107) Misset B, Piagnerelli M, Hoste E, Dardenne N, Grimaldi D, Michaux I, et al. Convalescent Plasma for Covid-19–Induced ARDS in Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med* 2023; 389: 1590-600.
- 108) Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos I, Sekeri K, Ntanasis-Stathopoulos A, Gavriatopoulou M, Psaltopoulou T, et al. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis on Randomized Controlled Trials. *Viruses* 2023; 15: 765-784.
- 109) Gonçalves A, Bertrand J, Ke R, Comets E, de Lamballerie X, Malvy D, et al. Timing of Antiviral Treatment Initiation is Critical to Reduce SARS-CoV-2 Viral Load. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2020; 9: 509–514.

- 110) Goyal A, Cardozo-Ojeda EF, Schiffer JT. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response. *Sci Adv* 2020; 6: eabc7112.
- 111) Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, Motta P, Chagas VS, Kelles SMB, et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. *BMC Infectious Diseases* 2022; 22: 639-664.
- 112) Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021; 2: Art. No.: CD013587.
- 113) Amani B, Khanijahani A, Amani B, Hashemi P. Lopinavir/Ritonavir for COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2021; 24: 246 – 257.
- 114) Ayerbe L, Risco-Risco C, Forgnone I, Perez-Pinar M, Ayis S. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2022; 77(2): 303-309.
- 115) Butler CC, Yu LM, Dorward J, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Doxycycline for community treatment of suspected COVID-19 in people at high risk of adverse outcomes in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1010–20.
- 116) Ryoo S, Koh DH, Yu SY, Choi M, Huh K, Yeom JS, et al. Clinical efficacy and safety of interferon (Type I and Type III) therapy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2022; 18(3): e0272826.
- 117) Jhuti D, Rawat A, Guo CM, Wilson LA, Mills EJ, Forrest JI. Interferon Treatments for SARS-CoV-2: Challenges and Opportunities. *Infect Dis Ther* 2022; 11: 953–972.
- 118) Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. *Clinical Immunology* 2022; 239: 109022.
- 119) Patel VK, Shirbhate E, Patel P, Veerasamy R, Sharma PC, Rajak H. Corticosteroids for treatment of COVID-19: effect, evidence, expectation and extent. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 2021; 10: 78-91.
- 120) Johns M, George S, Taburyanskaya M, Poon YK. A Review of the Evidence for Corticosteroids in COVID-19. *Journal of Pharmacy Practice* 2022; 35(4): 626-637.
- 121) Mathur P, Kottlilil S. Immunomodulatory therapies for COVID-19. *Front Med* 2022; 9:921452.
- 122) Piscoya A, del Riego AP, Cerna-Viacava R, Rocco J, Roman YM, Escobedo AA, et al. Efficacy and harms of tocilizumab for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17(6): e0269368.

- 123) Marino A, Munafò A, Augello E, Bellanca CM, Bonomo C, Ceccarelli M, et al. Sarilumab Administration in COVID-19 Patients: Literature Review and Considerations. *Infect Dis Rep* 2022; 14: 360–371.
- 124) Manoharan S, Ying LY. Baricitinib for the Management of SARS-CoV-2-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2022; Article ID 8332819.
- 125) Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 385: 406-15.
- 126) Yang D, Li H, Chen Y, Ren W, Dong M, Li C, et al. Immunomodulatory mechanisms of abatacept: A therapeutic strategy for COVID-19. *Front Med* 2022, 9: 951115.
- 127) Amani B, Zareei S, Amani B, Zareei M, Zareei N, Shabestan R, et al. Artesunate, imatinib, and infliximab in COVID-19: A rapid review and meta-analysis of current evidence. *Immun Inflamm Dis* 2022; 10: e628.
- 128) Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *International Immunopharmacology* 2022; 111: 109075.
- 129) Wei S, Zhang Y, Zhai K, Li J, Li M, Yang J, et al. CytoSorb in patients with coronavirus disease 2019: A rapid evidence review and meta-analysis. *Front Immunol* 2023; 14: 1067214.
- 130) Kwapisz D, Bogusławska J. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in severe/critical COVID-19 adult patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2023; 163: 114851.
- 131) Rahmel T, Kraft F, Haberl H, Achtzehn U, Brandenburger T, Neb H, et al. Intravenous IgM-enriched immunoglobulins in critical COVID-19: a multicentre propensity-weighted cohort study. *Critical Care* 2022; 26: 204-215.
- 132) Bahl A, Johnson S, Chen NW. Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Internal and Emergency Medicine* 2021; 16: 1593–1603.
- 133) Plaçais L, Richier Q, Noël N, Lacombe K, Mariette X, Hermine O. Immune interventions in COVID-19: a matter of time? *Nature, Mucosal Immunology* 2022; 15: 198–210.
- 134) Hashimoto K. Overview of the potential use of fluvoxamine for COVID-19 and long COVID. *Discover Mental Health* 2023; 3: 9-21.
- 135) Nyirenda JLZ, Sofroniou M, Toews I, Mikolajewska A, Lehane C, Monsef I, et al. Fluvoxamine for the treatment of COVID-19 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022; 9: Art. No.: CD015391.
- 136) Olczak-Pruc M, Swieczkowski D, Ladny JR, Pruc M, Juarez-Vela R, Rafique Z, et al. Vitamin C Supplementation for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14: 4217.
- 137) Argano C, Bocchio RM, Natoli G, Scibetta S, Monaco ML, Corrao S. Protective Effect of Vitamin D Supplementation on COVID-19-Related Intensive Care Hospitalization and

Mortality: Definitive Evidence from Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Pharmaceuticals* 2023; 16: 130-145.

138) Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *European Journal of Medical Research* 2022; 27: 70-76.

139) Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Thromboprophylaxis in Patients With COVID-19 - A Brief Update to the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2022; 162(1): 213-225.

140) Potpara T, Angiolillo DJ, Bikdeli B, Capodanno D, Cole O, Yataco AC. et al. Antithrombotic Therapy in Arterial Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19 An American College of Chest Physicians Expert Panel Report. *Chest* 2023; 164(6): 1531-1550.

141) Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al (The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 385: 790-802.

142) Cools F, Virdone S, Sawhney J, Lopes RD, Jacobson B, Arcelus JI, et al. Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHIC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2022; 9: e594–604.

143) Barco S, Voci D, Held U, Sebastian T, Bingisser R, Colucci G, et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2022; 9: e585–93.

144) Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 2021; 372: n311.

145) Stone GW, Farkouh ME, Lala A, Tinuoye E, Dressler O, Moreno PR, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *JACC* 2023; 81(18): 1747-1762.

146) Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Baumann Kreuziger L, Áinle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021; 375: n2400.

147) Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation* 2022; 146: 1344–1356.

148) Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2253–63.

- 149) Chow JH, Yin Y, Yamane DP, Davison D, Keneally RJ, Hawkins K et al. Association of prehospital antiplatelet therapy with survival in patients hospitalized with COVID-19: A propensity score-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2814–2824.
- 150) Chow, JH, Rahnavard A, Gomberg-Maitland M, Chatterjee R, Patodi P, Yamane DP, et al. Association of Early Aspirin Use With In-Hospital Mortality in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA Network Open* 2022; 5(3): e223890.
- 151) Horby PW, Pessoa-Amorim G, Staplin N, Emberson JR, Campbell M, Spata E, et al (RECOVERY Collaborative Group). Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022; 399: 143–51.
- 152) Galluzzo V, Zazzara MB, Ciciarello F, Tosato M, Bizzarro A, Paglionico A, et al. Use of First-Line Oral Analgesics during and after COVID-19: Results from a Survey on a Sample of Italian 696 COVID-19 Survivors with Post-Acute Symptoms. *J Clin Med* 2023; 12: 2992.
- 153) Carrasco-Garrido P, Palacios-Ceña D, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Gallardo-Pino C, Fernández-de-las-Peñas. Patterns of Opioid and Non-Opioid Analgesic Consumption in Patients with Post-COVID-19 Conditions. *J Clin Med* 2023; 12: 6586.
- 154) Singh S, Kishore D, Singh RK. Potential for Further Mismanagement of Fever During COVID-19 Pandemic: Possible Causes and Impacts. *Front Med* 2022; 9: 751929.
- 155) Rai DK, Sharma P, Karmakar S, Thakur, Ameet H, Yadav R, et al. Approach to post COVID-19 persistent cough: A narrative review. *Lung India* 2023; 40: 149-54.
- 156) Villamanan E, Sobrino C, Carpio C, Moreno M, Arancon A, Lara C, et al. Inhaled bronchodilators use and clinical course of adult inpatients with Covid-19 pneumonia in Spain: A retrospective cohort study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2021; 69: 102007.
- 157) Bianco A, Conte S, Mariniello DF, Allocca V, Matera MG, D’Agnano V, et al. Mucolytic and Antioxidant Properties of Carbocysteine as a Strategy in COVID-19 Therapy. *Life* 2022; 12: 1824.
- 158) Karamchandani K, Dalal R, Patel J, Modgil P, Quintili A. Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. *Current Anesthesiology Reports* 2021; 11: 107-115.
- 159) Keswani M, Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Tran QK, Pourmand A. Sedation in mechanically ventilated covid-19 patients: A narrative review for emergency medicine providers. *American Journal of Emergency Medicine* 2022; 54: 309–311.
- 160) Jerath A, Slessarev M. The impact of the coronavirus pandemic on sedation in critical care: volatile anesthetics in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2023; 29: 14–18.
- 161) Stephens RJ, Evans EM, Pajor MJ, Pappal RD, Egan HM, Wei M, et al. A dual-center cohort study on the association between early deep sedation and clinical outcomes in mechanically ventilated patients during the COVID-19 pandemic: The COVID-SED study. *Critical Care* 2022; 26: 179-191.

- 162) Karamchandani K, Dalal R, Patel J, Modgil P, Quintili A. Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. *Current Anesthesiology Reports* 2021; 11: 107-115.
- 163) Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, Ammar AA. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021; 36(2): 157-174.
- 164) Jiang B, Wei H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(19): 10239–10246.
- 165) Le Pape S, Savart S, Arrivé F, Frat JP, Ragot S, Coudroy R, et al. High-flow nasal cannula oxygen versus conventional oxygen therapy for acute respiratory failure due to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Intensive Care* 2023; 13: 114-127.
- 166) Rorat M, Szymanski W, Jurek T, Karczewski M, Zelig J, Simon K. When Conventional Oxygen Therapy Fails—The Effectiveness of High-Flow Nasal Oxygen Therapy in Patients with Respiratory Failure in the Course of COVID-19. *Clin Med* 2021; 10: 4751.
- 167) Oliaei S, Ahmad S, Alinaghi S, Mehrtak M, Karimi A, Noori T, et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *Eur J Med Res* 2021; 26: 96.
- 168) Sullivan ZP, Zazzeron L, Berra L, Hess DR, Bittner EA, Chang MG. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *Journal of Intensive Care* 2022; 10: 3.
- 169) Peng Y, Dai B, Zhao HW, Wang W, Kang J, Hou HJ, et al. Comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 1-16.
- 170) Mina B, Newton A, Hadda V. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. *Canadian Respiratory Journal* 2022; Article ID 9914081.
- 171) Luján M, Sayas J, Mediano O, Egea C. Non-invasive Respiratory Support in COVID-19: A Narrative Review. *Front Med* 2022; 8: 788190.
- 172) Adi O, Fong CP, Keong YY, Apoo FN, Roslan NL. Helmet CPAP in the emergency department: A narrative review. *American Journal of Emergency Medicine* 2023; 67: 112-119.
- 173) Kallet RH. 2020 Year in Review: Mechanical Ventilation During the First Year of the COVID-19 Pandemic. *Respiratory Care* 2021; 66(8): 1341-1362.
- 174) Wunsch H. Mechanical Ventilation in COVID-19: Interpreting the Current Epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1), 1-4.

- 175) Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, Ippolito M, Zanella A, Cortegiani A, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care* 2021; 25(1): 115.
- 176) Elsayed HH, Hassaballa AS, Ahmed TA, Gumaa M, Sharkawy HY, Moharram AA. Variation in outcome of invasive mechanical ventilation between different countries for patients with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 16(6): e0252760.
- 177) Khan W, Safi A, Muneeb M, Mooghal M, Aftab A, Ahmed J. Complications of invasive mechanical ventilation in critically ill Covid-19 patients - A narrative review. *Annals of Medicine and Surgery* 2022; 80: 104201.
- 178) Lee HJ, Kim J, Choi M, Choi WI, Joh J, Park J, et al. Efficacy and safety of prone position in COVID-19 patients with respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research* 2022; 27: 310.
- 179) Peng Q, Yang S, Zhang Y, Zhao W, Hu M, Meng B, et al. Effects of awake prone position vs. usual care on acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med* 2023; 10: 1120837.
- 180) Fayed M, Maroun W, Elnahla A, Yeldo N, Was JR, Penning DH. Prone Vs. Supine Position Ventilation in Intubated COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* 2023; 15(5): e39636.
- 181) Aljishi RS, Alkuaibi AH, Al Zayer FA, Al Matouq AH. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: A Systematic Review. *Cureus* 2022; 14(7): e27522.
- 182) Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni L, Nocci M, et al. ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2022; 36: 2700-2706.
- 183) Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart* 2020; 106: 1132–1141.
- 184) Kazory A, Ronco C, McCullough PA. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020; 33(3): 370–375.
- 185) Mermiri M, Mavrovounis G, Laou E, Papagiannakis N, Pantazopoulos I, Chalkias A. Association of vasopressors with mortality critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology and Perioperative Science* 2023; 1: 10.
- 186) Desai AD, Boursiquot BC, Melki L, Wan EY. Management of Arrhythmias Associated with COVID-19. *Current Cardiology Reports* 2021; 23: 2.
- 187) Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Mostafa-Hedeab G, Kasozi KI, Zirintunda G, Aslam A, et al. Effects of β -Blockers on the Sympathetic and Cytokines Storms in Covid-19. *Front. Immunol.* 12:749291.

- 188) Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Welson NN, El-Saber Batiha G. Trimetazidine and COVID-19-induced acute cardiac injury: a missed key. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2022; 44: 832-833.
- 189) Sjöström A, Rysz S, Sjöström H, Höybye C. Electrolyte and acid-base imbalance in severe COVID-19. *Endocrine Connections* 2021; 10: 805–814.
- 190) Shemies RS, Nagy E, Younis D, Sheashaa H. Renal replacement therapy for critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury: A review of current knowledge. *Ther Apher Dial* 2022; 26: 15–23.
- 191) Cau A, Cheng MP, Lee T, Levin A, Lee TC, Vinh DC, et al. Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in COVID-19 Versus Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 2021; 8: 1-21.
- 192) Prasoppokakorn T, Kullavanijaya P, Pittayanon R. Risk factors of active upper gastrointestinal bleeding in patients with COVID-19 infection and the effectiveness of PPI prophylaxis. *BMC Gastroenterology* 2022; 22: 465.
- 193) Lin KJ, Feldman WB, Wang SV, Umarje SP, D’Andrea E, Tesfaye H, et al. Gastrointestinal prophylaxis for COVID-19: an illustration of severe bias arising from inappropriate comparators in observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology* 2022; 151: 45-52.
- 194) Grecco BH, Araújo-Rossi PAO, Nicoletti CF. Nutritional therapy for hospitalized patients with COVID-19: A narrative and integrative review. *Journal of Intensive Medicine* 2022; 2: 249–256.
- 195) Dainelli L, Delgado-Aros S, Lagravinese R, Paradiso Gm, Perlinski M. Early versus late enteral nutrition in US COVID-19 patients: A systematic literature review and meta-analysis. *Clinical Nutrition Open Science* 2023; 52: 128-135.
- 196) O’Mahoney LL, Highton PG, Kudlek L, Morgan J, Lynch R, Schofield E, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on glycaemic control in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1850–1860.
- 197) Erickson SM, Fenno SL, Barzilai N, Kuchel G, Bartley JM, Justice JN, et al. Metformin for Treatment of Acute COVID-19: Systematic Review of Clinical Trial Data Against SARS-CoV-2. *Diabetes Care* 2023; 46(7): 1432–1442.
- 198) Granata G, Schiavone F, Pipitone G, Taglietti F, Petrosillo N. Antibiotics Use in COVID-19 Patients: A Systematic Literature Review. *J Clin Med* 2022; 11: 7207.
- 199) Hekmat H, Rasooli A, Siami Z, Rutajengwa KA, Vahabi Z, Mirzadeh FA. A Review of Antibiotic Efficacy in COVID-19 Control. *Journal of Immunology Research* 2023; Article ID 6687437.
- 200) Sah SK, Shariff A, Pathakamuri N, Ramaswamy S, Ramesh M, Undela K, et al. Antifungal therapy in the management of fungal secondary infections in COVID-19 patients: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2022; 17(7): e0271795.

- 201) Asser PAL, Soundararajan K. The vital role of physiotherapy during COVID-19: A systematic review. *Work* 2021; 70: 687–694.
- 202) Jara BJ. Infection Prevention in the Era of COVID-19: 2021 Basic Procedure Review. *Journal of Nuclear Medicine Technology* 2021; 49(2): 126-131.
- 203) Shbaklo N, Lupia T, De Rosa FG, Corcione S. Infection Control in the Era of COVID-19: A Narrative Review. *Antibiotics* 2021; 10: 1244.
- 204) Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zdimal V, van der Westhuizen HM et al. An evidence review of face masks against COVID-19. *PNAS* 2021; 118(4): e2014564118.
- 205) Rahman Z, Hoque E, Alam R, Rouf A, Khan SI, Xu H, et al. Face Masks to Combat Coronavirus (COVID-19) - Processing, Roles, Requirements, Efficacy, Risk and Sustainability. *Polymers* 2022; 14: 1296.
- 206) Balestracci B, La Regina M, Di Sessa D, Mucci N, Angelone FD, D'Ecclesia A, et al. Patient safety implications of wearing a face mask for prevention in the era of COVID-19 pandemic: a systematic review and consensus recommendations. *Internal and Emergency Medicine* 2023; 18: 275–296.
- 207) Chirico F, da Silva JAT, Tsigaris P, Sharun K. Safety & effectiveness of COVID-19 vaccines: A narrative review. *Indian J Med Res* 2022, 155: 91-104.
- 208) Zhang Z, Shen Q, Chang H. Vaccines for COVID-19: A Systematic Review of Immunogenicity, Current Development, and Future Prospects. *Front Immunol* 2022; 13: 843928.
- 209) Rahman M, Masum HU, Wajed S, Talukder A. A comprehensive review on COVID-19 vaccines: development, effectiveness, adverse effects, distribution and challenges. *Virus Dis* 2022; 33(1): 1–22.
- 210) Soheili M, Khateri S, Moradpour F, Mohammadzede P, Zareie M, Mortazavi SMM, et al. The efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines around the world: a mini-review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2023; 22: 42.
- 211) Paul P, El-Naasa A, Hamada O, Salameh MA, Mhaimed N, Laswi I, et al. Effectiveness of the pre-Omicron COVID-19 vaccines against Omicron in reducing infection, hospitalization, severity, and mortality compared to Delta and other variants: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2023; 19(1): 2167410.
- 212) Pather S, Madhi SA, Cowling BJ, Moss P, Kamil JP, Ciesek S, et al. SARS-CoV-2 Omicron variants: burden of disease, impact on vaccine effectiveness and need for variant-adapted vaccines. *Front Immunol* 2023; 14: 1130539.
- 213) Dhamanti I, Suwantika AA, Adlia A, Yamani LN, Yakub F. Adverse Reactions of COVID-19 Vaccines: A Scoping Review of Observational Studies. *International Journal of General Medicine* 2023; 16: 609-618.

- 214) Smit M, Marinosci A, Agoritsas T, Calmy A. Prophylaxis for COVID-19: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection* 2021; 27: 532-537.
- 215) Vita S, Rosati S, Bartoli TA, Beccacece A, D'Abramo A, Mariano A, et al. Monoclonal Antibodies for Pre- and Postexposure Prophylaxis of COVID-19: Review of the Literature. *Pathogens* 2022; 11: 882.
- 216) Gottlieb J, Simon S, Barton J, Barnikel M, Bachmann M, Klingenberg MS et al. Efficacy of pre-exposure prophylaxis to prevent SARS-CoV-2 infection after lung transplantation: a two center cohort study during the omicron era. *Infection* 2023; 51: 1481–1489.
- 217) Levin MJ, Ustianowski A, Thomas S, Templeton A, Yuan Y, Seegobin S, et al. AZD7442 (Tixagevimab / Cilgavimab) for Post-Exposure Prophylaxis of Symptomatic Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases* 2023; 76(7): 1247–56.
- 218) Naggie S, Milstone A, Castro M, Collins SP, Lakshmi S, Anderson DJ, et al. Hydroxychloroquine for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in health care workers: a randomized, multicenter, placebo-controlled trial *Healthcare Worker Exposure Response and Outcomes of Hydroxychloroquine (HERO-HCQ)*. *International Journal of Infectious Diseases* 2023; 129: 40–48.
- 219) Zhou G, Verweij S, Bijlsma MJ, de Vos S, Rengerink KO, Pasmooij AMG, et al. Repurposed drug studies on the primary prevention of SARS-CoV-2 infection during the pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10: e001674.
- 220) Gaballa M, Ramos CA. Overview of Normal Hematopoiesis. In: Mims MP, Miller-Chism C, Sosa IR (Editors). *Handbook of Benign Hematology*. 1st ed. Demos Medical (An Imprint of Springer Publishing Company), 2019; pp 1-24.
- 221) Rieger MA, Schroeder T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a008250.
- 222) Lee JY, Hong SH. Hematopoietic Stem Cells and Their Roles in Tissue Regeneration. *International Journal of Stem Cells* 2020; 13: 1-12.
- 223) Hawley RG, Ramezani A, Hawley TS. Hematopoietic Stem Cells. *Methods Enzymol* 2006 ; 419: 149–179.
- 224) Zhu Y, Wang T, Gu J, Huang K, Zhang T, Zhang Z, et al. Characterization and generation of human definitive multipotent hematopoietic stem / progenitor cells. *Cell Discovery* 2020; 6: 89.
- 225) Rix B, Maduro AH, Bridge KS, Grey W. Markers for human haematopoietic stem cells: The disconnect between an identification marker and its function. *Front Physiol* 2022; 13: 1009160.
- 226) Attar A. Changes in the Cell Surface Markers During Normal Hematopoiesis: A Guide to Cell Isolation. *Global Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2014; 1: 20-28.

- 227) Belyavsky A, Petinati N, Drize N. Hematopoiesis during Ontogenesis, Adult Life, and Aging. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 9231.
- 228) Tavian M, Péault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J. Dev Biol* 2005; 49: 243-250.
- 229) Fröbel J, Landspersky T, Percin G, Schreck C, Rahmig S, Ori A, et al. The Hematopoietic Bone Marrow Niche Ecosystem. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 705410.
- 230) Calvi LM, Link DC. The hematopoietic stem cell niche in homeostasis and disease. *Blood* 2015; 126(22): 2443- 2451.
- 231) Hoggatt J, Kfoury Y, Scadden DT. Hematopoietic Stem Cell Niche in Health and Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2016; 11: 555–81.
- 232) Pinho S, Frenette PS. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2019; 20: 303-320.
- 233) Zhao X, Zhang C, Cui X, Liang Y. Interactions of Hematopoietic Stem Cells with Bone Marrow Niche. *Methods Mol Biol* 2021; 2346: 21–34.
- 234) Zhanga CC, Lodish HF. Cytokines regulating hematopoietic stem cell function. *Curr Opin Hematol* 2008; 15(4): 307–311.
- 235) Rasheed A. Niche Regulation of Hematopoiesis: The Environment Is “Micro,” but the Influence Is Large. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2022; 42: 691–699.
- 236) Kull T, Schroeder T. Analyzing signaling activity and function in hematopoietic cells. *J Exp Med* 2021; 218(7): e20201546.
- 237) Bogush D, Schramm J, Ding Y, He B, Singh C, Sharma A, et al. Signaling pathways and regulation of gene expression in hematopoietic cells. *Advances in Biological Regulation* 2023; 88: 100942.
- 238) Termini CM, Chute JP. Hematopoietic Stem Cell Stress and Regeneration. *Current Stem Cell Reports* 2020; 6: 134–143.
- 239) Borghesi L. Hematopoiesis in steady-state versus stress: self-renewal, lineage fate choice, and the conversion of danger signals into cytokine signals in HSCs. *J Immunol* 2014; 193(5): 2053-2058.
- 240) Zhao JL, Ma C, O'Connell RM, Mehta A, DiLoreto R, Heath JR, et al. Conversion of danger signals into cytokine signals by hematopoietic stem and progenitor cells for regulation of stress-induced hematopoiesis. *Cell Stem Cell* 2014; 14(4): 445–459.
- 241) Paulson RF, Ruan B, Hao S, Chen Y. Stress Erythropoiesis is a Key Inflammatory Response. *Cells* 2020; 9: 634.
- 242) Zhao JL, Baltimore D. Regulation of Stress-Induced Hematopoiesis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22(4): 286–292.

- 243) Mitroulis I, Kalafati L, Bornhäuser M, Hajishengallis G, Chavakis T. Regulation of the Bone Marrow Niche by Inflammation. *Front Immunol* 2020; 11: 1540.
- 244) Bird SJ. Diagnosis and Management of Critical Illness Polyneuropathy and Critical Illness Myopathy. *Current Treatment Options in Neurology* 2007; 9: 85-92.
- 245) Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Critical Care* 2008; 12: 238.
- 246) Godoy DA, de Mello LV, Masotti L, Di Napoli M. Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICU-AW): a brief and practical review. *Reviews in Health Care* 2015; 6(1): 9-35.
- 247) Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regeneration Research* 2014; 9(1): 101-110.
- 248) Shepherd S, Batra A, Lerner DP. Review of Critical Illness Myopathy and Neuropathy. *The Neurohospitalist* 2017; 7(1): 41-48.
- 249) Cheung K, Rathbone A, Melanson M, Trier J, Ritsma BR, Allen MD. Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Appl Physiol* 2021; 130: 1479–1489.
- 250) Latronico N, Rasulo FA, Eikermann M, Piva S. Critical Illness Weakness, Polyneuropathy and Myopathy: Diagnosis, treatment, and long-term outcomes. *Critical Care* 2023; 27: 439.
- 251) Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute Outcomes and 1-Year Mortality of Intensive Care Unit–acquired Weakness - A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(4): 410–420.
- 252) Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 381-390.
- 253) Herridge MS. Legacy of intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009; 37(10) 457-461. (Suppl.)
- 254) Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 838–841.
- 255) Koch S, Wolleschheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgelli R, Deja M, et al. Long-term Recovery in Critical Illness Myopathy is Complete, contrary to Polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; 50: 431-436.
- 256) Ali NA, O’Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2008; 178: 261-268.
- 257) Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge Ms, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit–acquired Weakness in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(12): 1437-1446.

- 258) Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies / Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev* 2015; 95: 1025-1109.
- 259) Bolton CF. Neuromuscular Manifestations of Critical Illness. *Muscle Nerve* 2005; 32: 140–163.
- 260) Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, Moravcova E, Cundrle I. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 2005; 252: 343–351.
- 261) Weber-Carstens S, Deja M, Koch S, Spranger J, Bubser F, Wernecke KD, et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Critical Care* 2010; 14: R119.
- 262) Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, Van den Berghe G. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl 10): S391-7.
- 263) Z'Graggen WJ, Lin CSY, Howard RS, Beale RJ, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain* 2006; 129: 2461-2470.
- 264) Kiernan MC, Bostock H. Effects of membrane polarization and ischaemia on the excitability properties of human motor axons. *Brain* 2000; 123: 2542-2551.
- 265) Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical Illness Myopathy. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1785-1788.
- 266) Jung C, Choi NJ, Kim WJ, Chun YM, Lee HJ, Kim TH, et al. Simplified Diagnosis of Critical Illness Polyneuropathy in Patients with Prolonged Mechanical Ventilation: A Prospective Observational Cohort Study. *J Clin Med* 2020; 9: 4029.
- 267) Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med* 2020; 46: 637–653.
- 268) Sharshar T, Citerio G, Andrews PJD, Chierigato A, Latronico N, Menon DK, et al. Neurological examination of critically ill patients: a pragmatic approach. Report of an ESICM expert panel. *Intensive Care Med* 2014, 40: 484-495.
- 269) Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM. Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review. *Critical Care Medicine* 2016; 44(6): 1198-1205.
- 270) Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 1: Art. No.: CD006832.
- 271) Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, BurrIDGE J, Mückel S, Elsner B. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 3: Art. No.: CD010942.

- 272) Knight PH, Maheshwari N, Hussain J, Scholl M, Hughes M, Papadimos TJ, et al. Complications During Intrahospital Transport of Critically Ill Patients: Focus on Risk Identification and Prevention. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015; 5(4): 256-64.
- 273) Waydhas C. Intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 1999; 3: 83-89.
- 274) Murata M, Nakagawa N, Kawasaki T, Yasuo S, Yoshida T, Ando K, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine* 2022; 52: 13–19.
- 275) Jia L, Wang H, Gao Y, Liu H, Yu K. High incidence of adverse events during intra-hospital transport of critically ill patients and new related risk factors: a prospective, multicenter study in China. *Critical Care* 2016; 20: 12.
- 276) Parmentier-Decrucq E, Poissy J, Favory R, Nseir S, Onimus T, Guerry MJ, et al. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: incidence and risk factors. *Annals of Intensive Care* 2013; 3:10.
- 277) Khan SM, Lance MD, Elobied MAK. Transport of Critically Ill Patients - A Review of Early Interventions, Protocols, and Recommendations. *Int J Health Sci Res* 2021; 11(4): 133-143.
- 278) Segall N, Bonifacio AS, Schroeder RA, Barbeito A, Rogers D, Thornlow DK, et al. Can We Make Postoperative Patient Handovers Safer? A Systematic Review of the Literature. *Anesth Analg.* 2012; 115(1): 102–115.
- 279) Lane-Fall MB, Brooks AK, Wilkins SA, Davis JJ, Riesenber LA. Addressing the Mandate for Hand-off Education. *Anesthesiology* 2014; 120: 218-29.
- 280) Müller M, Jürgens J, Redaelli M, Klingberg K, Hautz WE, Stock S. Impact of the communication and patient hand-off tool SBAR on patient safety: a systematic review. *BMJ Open* 2018; 8: e022202.
- 281) Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, et al. Position paper for the state of the art application of respiratory support in patients with COVID-19. *Pneumologie* 2020; 74: 337–357.
- 282) Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991; 99: 176-84.
- 283) Polidoro RB, Hagan RS, de Santis Santiago R, Schmidt NW. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: 1626.
- 284) Schwartz SO, Stansbury F. Significance of nucleated red blood cells in peripheral blood: analysis of 1496 cases. *Journal of the American Medical Association.* 1954; 154: 1339–1340.
- 285) Tóth J, Debreceni IB, Berhés M, Hajdu E, Deák Á, Pető K, et al. Red blood cell and platelet parameters are sepsis predictors in an *Escherichia coli* induced lethal porcine model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2017; 66: 249–259.

- 286) Stachon A, Sondermann N, Imohl M, Krieg M. Nucleated red blood cells indicate high risk for in-hospital mortality. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2002; 140: 407–412.
- 287) Stachon A, Kempf R, Holland-Letz T, Friese J, Becker A, Krieg M. Daily monitoring of nucleated red blood cells in the blood of surgical intensive care patients. *Clinica Chimica Acta* 2006; 366: 329–335.
- 288) Stachon A, Segbers E, Holland-Letz T, Kempf R, Hering S, Krieg M. Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study. *Critical Care* 2007; 11: R62.
- 289) Purtle SW, Horkan CM, Moromizato T, Gibbons FK, Christopher KB. Nucleated red blood cells, critical illness survivors and postdischarge outcomes: a cohort study. *Critical Care* 2017; 21: 154.
- 290) Menk M, Giebelhäuser L, Vorderwülbecke G, Gassner M, Graw JA, Weiss B, et al. Nucleated red blood cells as predictors of mortality in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): an observational study. *Annals of Intensive Care*. 2018; 8: 42.
- 291) Linssen J, Ermens A, Berrevoets M, Seghezzi M, Previtali G, van der Sar-van der Brugge S, et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *eLife*. 2020; 9: e63195.
- 292) Foy BH, Carlson JCT, Reinertsen E, Padros I Valls R, Pallares Lopez R, Palanques-Tost E, et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Network Open* 2020; 3: e2022058.
- 293) Gowda SB, Gosavi S, Ananda Rao A, Shastry S, Raj SC, Menon S, et al. Prognosis of COVID-19: red cell distribution width, platelet distribution width, and C-reactive protein. *Cureus* 2021; 13: e13078.
- 294) Parra-Izquierdo I, Aslan JE. Perspectives on platelet heterogeneity and host immune response in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2020; 46: 826–830.
- 295) Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021; 35: e23607.
- 296) Lê VB, Schneider JG, Boergeling Y, Berri F, Ducatez M, Guerin J, et al. Platelet activation and aggregation promote lung inflammation and influenza virus pathogenesis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015; 191: 804–819.
- 297) Kiss S, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovszky F, et al. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medical Microbiology and Immunology* 2021; 210: 33–47.
- 298) Lippi G, Henry BM, Favaloro EJ. Mean platelet volume predicts severe COVID-19 illness. *Semin Thromb Hemost* 2021; 47: 456–459.

- 299) Li J, Li Y, Sheng X, Wang F, Cheng D, Jian G, et al. Combination of mean platelet volume / platelet count ratio and the APACHE II score better predicts the short-term outcome in patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney and Blood Pressure Research* 2018; 43: 479–489.
- 300) Wang Y, Fan Z, Wang S, Zhuang C. The diagnostic value of platelet distribution width in patients with mild COVID-19. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2021; 35: e23703.
- 301) Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis. *American Journal of Hematology* 2021; 96: 471–479.
- 302) Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006; 67: 1421-5.
- 303) Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1360-3.
- 304) Koch S, Spuler S, Deja M, Bierbrauer J, Dimroth A, Behse F, et al. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 287-93.
- 305) Tepper M, Rakic S, Haas JA, Woittiez AJJ. Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. *Neth J Med* 2000; 56: 211-4.
- 306) Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, Maback G, Remahl S, Ansved T, et al. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 717-23.
- 307) Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multicentre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007; 11: R11.
- 308) Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 931-41.
- 309) Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579-82.
- 310) Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 1995; 274: 1221-5.
- 311) Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1288-96.

- 312) Schmidt SB, Rollnik JD. Critical illness polyneuropathy (CIP) in neurological early rehabilitation: clinical and neurophysiological features. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 256.
- 313) de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29: 2281-6.
- 314) Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriazi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 175-81.
- 315) De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002; 288: 2859-67.

12.2 A PhD dolgozat alapjául szolgáló és további közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

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

Nyilvántartási szám: DEENK/113/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: László István
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **László, I.**, Berhés, M., Tisza, K., Miltényi, Z., Balázsfalvi, N., Vaskó, A., Asztalos, L., Kertész, A. B., Fábíán, Á. I., Kappelmayer, J., Fülesdi, B.: The prognostic value of laboratory parameters referring to hemopoietic stress in patients with COVID-19: a single center experience. *Signa Vitae*. 19 (3), 36-43, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.22514/sv.2022.053>
IF: 1.1 (2022)
2. **László, I.**, Végh, T., Szántó, D., Juhász, M., Molnár, C., Fülesdi, B.: Preparing the Patient for ICU Transfer: what Is the Anesthesiologist's Role? *Curr Anesthesiol Rep*. 12, 461-466, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40140-022-00543-z>
IF: 1.3
3. Nemes, R., Füle, Z., **László, I.**, Sárkány, P., Fekete, K., Mechler, F., Fülesdi, B.: Assessment of severity and time course of critical illness neuropathy in septic patients: a prospective observational study. *Ideggyogy. Szle*. 68 (1-2), 30-36, 2015.
IF: 0.376

További közlemények

4. Hajdu, E., Berhés, M., **László, I.**, Oláh, Z., Fülesdi, B., Asztalos, L.: Vazopresszin használata szeptikus sokkos betegek ellátásában. *Orv. hetil.* 165 (8), 283-290, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2024.32992>
IF: 0.6 (2022)
5. **László, I.**: Extracorporalis eljárásokról általánosságban. *Focus Med.* 23 (4), 3-12, 2021.





6. **László, I.**, Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábíán, Á. I., Berhés, M., Juhász, M., Fülesdi, B.: A COVID-19-betegek kórházon belüli újraélesztésének speciális szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 710-712, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31816>
IF: 0.54
7. Végh, T., **László, I.**, Juhász, M., Berhés, M., Fábíán, Á. I., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: A COVID-19-fertőzött betegek anesztéziájának és perioperatív ellátásának gyakorlati szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 692-695, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31809>
IF: 0.54
8. Berhés, M., Fábíán, Á. I., **László, I.**, Végh, T., Molnár, C., Fülesdi, B., Koszta, G.: Emelt szintű szervtámogató és életfenntartó kezelések kritikus állapotú COVID-19-fertőzött betegeken.
Orv. hetil. 161 (17), 704-709, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31813>
IF: 0.54
9. Fábíán, Á. I., **László, I.**, Juhász, M., Berhés, M., Végh, T., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: Farmakoterápiás lehetőségek SARS-CoV-2-fertőzés/COVID-19-betegség esetén.
Orv. hetil. 161 (17), 685-688, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31812>
IF: 0.54
10. Végh, T., **László, I.**, Juhász, M., Berhés, M., Fábíán, Á. I., Koszta, G., Molnár, C., Fülesdi, B.: Kritikus állapotú, légzéstámogatást igénylő COVID-19-fertőzött beteg ellátásának gyakorlati szempontjai.
Orv. hetil. 161 (17), 678-684, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31810>
IF: 0.54
11. **László, I.**, Molnár, C., Koszta, G., Végh, T., Fábíán, Á. I., Berhés, M., Juhász, M., Fülesdi, B.: Légútbiztosítás koronavírus-fertőzött betegeken.
Orv. hetil. 161 (17), 696-703, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31811>
IF: 0.54
12. Balog, K., Csiszko, A., Krasnyánszky, N., Farkas, M., Berhés, M., **László, I.**, Palatka, K., Damjanovich, L., Sápy, P., Szentkereszty, Z.: Kiterjedt, demarkált pancreas necrosis sebészi kezelése transgastrius necrectomiával = Open transgastrius necrosectomy for extended walled-off pancreas necrosis.
Magyar Seb. 72 (1), 8-12, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.72.2019.1.2>





13. **László, I.:** Heveny légzési elégtelenség.
In: Újraélesztés. Szerk.: László István, Szabó Zoltán, Fülesdi Béla, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 201-230, 2018.
14. Szerk. **László, I., Szabó, Z., Fülesdi, B.:** Újraélesztés. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, - p., 2018.
15. **László, I.:** Asthmás roham akut ellátása és a beteg lélegeztetése.
In: A lélegeztetés gyakorlata. Szerk.: Molnár Zsolt, Bede Antal, Medicina, Budapest, 363-390, 2016.
16. **László, I.:** Perioperatív oxigénterápia.
In: Perioperatív betegellátás. Szerk.: Tassonyi Edömér, Fülesdi Béla, Molnár Csilla, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 59-74, 2016.
17. Szűcs, Z., László, C. J., Baksa, G., **László, I.,** Varga, M., Szuák, A., Nemeskéri, Á., Tassonyi, E.: Suitability of a preserved human cadaver model for the simulation of facemask ventilation, direct laryngoscopy and tracheal intubation: a laboratory investigation.
Br. J. Anaesth. 116 (3), 417-422, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aev546>
IF: 6.238
18. **László, I.:** Korszerű diagnosztika acut pancreatitisben.
Anaesthesiol. Intenziv Ther. 45 (1), 47-53, 2015.
19. Vaskó, A., Siró, P., **László, I.,** Szatmári, S., Molnár, L., Fülesdi, B., Molnár, C.: Assessment of cerebral tissue oxygen saturation in septic patients during acetazolamide provocation - A near infrared spectroscopy study.
Acta Physiol. Hung. 101 (1), 32-39, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.1.4>
IF: 0.734
20. Végh, T., Juhász, M., **László, I.,** Vaskó, A., Tassonyi, E., Fülesdi, B.: Clinical observations on reversal of rocuronium-induced residual neuromuscular blockade by sugammadex after thoracic surgery.
Romanian J Anaesth. Int. Care. 21 (1), 7-11, 2014.
21. Csizkó, A., **László, I.,** Palatka, K., Szabó, K., Kanyári, Z., Bidiga, L., Csonka, T., Damjanovich, L., Szentkereszt, Z.: Primary angiosarcoma of the pancreas mimicking severe acute pancreatitis: case report.
Pancreatology. 15 (1), 84-87, 2014.
IF: 2.837





22. Végh, T., Szatmári, S., Juhász, M., **László, I.**, Vaskó, A., Takács, I., Szegedi, L., Fülesdi, B.:
One-lung ventilation does not result in cerebral desaturation during application of lung
protective strategy if normocapnia is maintained.
Acta Physiol. Hung. 100 (2), 163-172, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.100.2013.003>
IF: 0.747
23. **László, I.**, Hallay, J.: Analogszedáció retró: Würzburgi-koktél. Saját tapasztalataink ismertetése.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 42 (2), 113-115, 2012.
24. Végh, T., Szabó-Maák, Z., Szatmári, S., Hallay, J., **László, I.**, Takács, I., Fülesdi, B.: A
normokapniás és a permisszív hiperkapniás tüdőprotektív egytűdős lélegeztetés hatása az
artériás oxigén tenzióra.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 40 (4), 194-200, 2010.
25. Vaskó, A., Végh, T., **László, I.**, Takács, I., Szilasi, M., Fülesdi, B.: Reexpansiós tüdőödéma.
Orv. Hetil. 151 (41), 1708-1711, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2010.28949>
26. Végh, T., Szatmári, S., Juhász, M., **László, I.**, Takács, I., Szegedi, L., Fülesdi, B.: Az egytűdős
lélegeztetés nem okoz agyi desaturációt tüdőprotektív, normokapniás lélegeztetés során.
Anaesthesiol. Intenzív Ther. 39 (4), 215-219, 2009.
27. Gyöngyösi, Z., Végh, T., **László, I.**, Herr, G., Szentkereszty, Z., Hallay, J.: Video-asszisztált
thorascopia szerepe chylothorax-szal járó ritka kórkép differenciáldiagnózisában = Video-
assisted thoracoscopy for the differential diagnosis of a rare disease with chylothorax.
Aneszt. Int. Ter. 37, 92-94, 2007.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,172

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
2,776**

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

Debrecen, 2024.03.25.



13. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom tanszékünk vezetőjének, mentoromnak, Prof. Dr. Fülesdi Bélának a támogatásáért, tanácsaiért, akinek állhatatos segítsége nélkül sohasem készült volna el ez a munka.

Köszönet a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet vezetőjének, Prof. Dr. Kappelmayer Jánosnak és munkatársának, Dr. Tisza Katalinnak, akik a különféle laboradatokat gyűjtötték és analizálták cikkeinkhez.

Köszönettel tartozom kollegámnak, Dr. Nemes Rékának, aki tudományos munkájával a disszertációm szeptikus betegekben kialakult „critical illness” neuropátiájával kapcsolatos részét megalapozta.

Köszönet Dr. Balázsfalvi Norbert kollegámnak, aki a COVID betegekkel kapcsolatos adatgyűjtésben volt kitartó segítőm.

Köszönet a Debreceni Egyetem Klinikai Központ COVID Centruma, Laboratóriumi Medicina Intézete és az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika Központi Intenzív Osztálya valamennyi dolgozójának, akik kitartó munkájukkal lehetővé tették, hogy a vizsgálatokat elvégezzük.

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom a családomnak a türelmükért és támogatásukért.

14. Függelék

1. **László, I.**, Berhész, M., Tisza, K., Miltényi, Z., Balázsfalvi, N., Vaskó, A., Asztalos, L., Kertész, A. B., Fábíán, Á. I., Kappelmayer, J., Fülesdi, B.: The prognostic value of laboratory parameters referring to hemopoietic stress in patients with COVID-19: a single center experience. *Signa Vitae*. 19 (3), 36-43, 2023.
2. Nemes, R., Fülep, Z., **László, I.**, Sárkány, P., Fekete, K., Mechler, F., Fülesdi, B.: Assessment of severity and time course of critical illness neuropathy in septic patients: a prospective observational study. *Ideggyogy. Szle.* 68 (1-2), 30-36, 2015.
3. **László, I.**, Végh, T., Szántó, D., Juhász, M., Molnár, C., Fülesdi, B.: Preparing the Patient for ICU Transfer: what Is the Anesthesiologist's Role? *Curr Anesthesiol Rep.* 12, 461-466, 2022.