

# **A centrális vénás oxigén szaturáció és a veno-arteriózus széndioxid rés, mint reszuszcitációs végpontok vérzéses sokkban**

**Dr. Németh Márton Ferenc**



Szegedi Tudományegyetem

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Témavezető:

**Prof. Dr. Molnár Zsolt, PhD**

PhD Tézis

Szeged

2017

## Bevezetés

A világon évente több mint 200 millió sebészeti beavatkozást végeznek általános vagy regionális anesztéziában. Az 1980-as években a napi rutinba bevezetett biztonsági standardok, mint például a pulzoximetria és kapnográfia ellenére a fejlett országokban a morbiditás 3-17%, míg a mortalitás 0.4-0.8% között mozog a posztoperatív időszakban. Az utánkövetéses vizsgálatok alapján a műtéten átesett betegek között magasabb az egy éves mortalitás szemben a kor és nem alapján társított normál populációban, továbbá, azon betegeknél akik az egészségügyi erőforrásokat jobban terhelik magasabb a komplikációk és halandóság aránya és hosszabb kórházi tartózkodást igényelnek. Ezen magas kockázatú betegeknél, mind a posztoperatív morbiditás, mind a mortalitás többszöröse az átlagos rizikóval bíró betegekéhez képest.

### **Az oxigén kereslet és kínálat közötti egyensúly magas kockázatú betegeknél**

A hemodinamikai optimalizálás kulcsfontosságú kritikus állapotú betegeknél, mind a műtőben, mind az intenzív osztályon. A szöveti oxigenizációt alapvetően az oxigén kereslet-kínálat közötti egyensúly határozza meg.

$$DO_2 = SV \times HR \times (Hb \times 1.34 \times SaO_2 + (0.003 \times PaO_2)) = CO \times CaO_2$$

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - (Hb \times 1.34 \times SvO_2 + (0.003 \times PvO_2))) = CO \times (CaO_2 - CvO_2)$$

$$OER = VO_2 / DO_2$$

$DO_2$  – oxigén szállító kapacitás,  $SV$  – verőtér fogat,  $HR$  – szív frekvencia,  $Hb$  – hemoglobin,  $SaO_2$  – artériás oxigén szaturáció,  $PaO_2$  – artériás vér oxigén parciális nyomása,  $CO$  – szív perc-tér fogata,  $CaO_2$  – artériás vér oxigén tartalma,  $VO_2$  – oxigén fogyasztás,  $SvO_2$  – kevert vénás vér oxigén szaturációja,  $CvO_2$  – kevert vénás vér oxigén tartalma.

A két egyenlet közötti leglényegesebb különbség az artériás és vénás oxigén tartalom, melyet elsősorban az artériás és a vénás oxigén szaturáció határoz meg. Teoretikusan, mivel az egyenlet többi eleme megegyezik, a vénás oxigénszaturáció mérése alkalmas lehet a  $VO_2$  és  $DO_2$  egyensúlyának monitorizálására kritikus állapotú betegeknél. Ugyanis, ha a  $DO_2$  bármilyen oknál fogva csökkenni kezd, a szervezet kompenzáló mechanizmusai révén, az

oxigén extrakció egy bizonyos pontig változatlan marad, azonban ha ezek kimerülnek, a  $VO_2$  legfőbb meghatározója a  $DO_2$  lesz.

### **Az oxigén fogyasztás monitorozása**

#### *Kevertvénás oxigén szaturáció – centrálisvénás oxigén szaturáció*

A pulmonális artériában mért kevert vénás oxigén szaturáció ( $SvO_2$ ) a teljes test oxigén kereslet kínálat arányának az egyik mutatója. Mivel mérése nehezen kivitelezhető a mindennapi klinikai rutinban, ezért a vena cava superiorban mért centrális vénás oxigénszaturáció ( $ScvO_2$ ) megfelelő alternatívája lehet az  $SvO_2$ -nek. Az  $ScvO_2$  normál értéke 67-77% körül mozog, 5-8%-al magasabb, mint az  $SvO_2$ -é. Annak ellenére, hogy ezen paraméterek abszolútértékei különböznek, trendjeik együtt mozognak különböző kórállapotokban.

Mind az alacsony  $DO_2$ , mind a magas  $VO_2$  csökkenti az  $ScvO_2$  értékét, míg normalizálódásuk esetén az visszatér a fiziológiás tartományba. Ezáltal az  $ScvO_2$  alkalmas lehet a  $VO_2$  és  $DO_2$  arálynak monitorizálására a betegágy mellett a klinikai gyakorlatban.

### **Laktát metabolizmus**

Az anyagcsere folyamatok során 1500 mmol laktát keletkezik naponta, amelynek metabolizmusát követően a szérum koncentrációja kevesebb, mint 2 mmol/l. Kritikusállapotú betegeknél a magas laktátszint az egyik legfontosabb alarmírozó jele az oxigénadósságnak, hipoperfúzióknak és sokknak. De, emelkedett laktátszintet idézhet elő az is, ha a Cori-körben a lebontása zavart szenved, mint máj és veseelégtelenségben. Ezek alapján a "laktát clearance"-t a termelés és lebontás szummációja határozza meg kritikusállapotú betegeknél, amely az egyik legerősebb prediktora a morbiditásnak és mortalitásnak.

### **Veno-arteriális szén-dioxid rás**

A veno-arteriális szén-dioxid rás a mindennapi klinikai rutinban könnyedén alkalmazható paraméter, ha a betegnél artériás és centrális vénás vérgáz nyerhető egyszerre. Számításakor a centrális vénás vérgázban mért parciális szén-dioxid nyomást kivonjuk az artériás vérgázban mért értékből. Fiziológiásan értéke 6 Hgmm alatt van. Anaerob körülmények között a hidrogénionok kis része keletkezik a laktát szintézis során, míg nagy részük az adenzin-

trifoszfát hidrolízise során jön létre. Ezeket a hidrogénionokat a bikarbonát puffer rendszer semlegesíti a karboanhidráz enzim segítségével, ezáltal emelve a szén-dioxid parciális nyomását. Kielégítő keringés esetén a szén-dioxid kimosódik a szövetekből, ezáltal a szén-dioxid rész a fiziológias tartományban marad. Azonban amikor az áramlás bármilyen okból lecsökken, a lassult szöveti keringés miatt a vér több szén-dioxidot képes felvenni és a szén-dioxid rész megnő.

### **Vérzés és vörösvértest transzfúzió**

Vérzés esetén a beteg vörösvértestet és folyadékot egyaránt veszít. Mindkettő vesztesége jelentős szerepet játszik  $VO_2$  és  $DO_2$  közötti egyensúly felborulásában. A vérvesztésig folyadékkal történő pótlása helyreállíthatja a keringő vérvolument, ennek ellenére a hemodilúció miatti alacsonyabb hemoglobin szint továbbra is elégtelen  $DO_2$ -t eredményezhet, melyet csak vörösvértest transzfúzióval lehet rendezni. Ez azonban egy kétélű fegyver. Egyrészt életmentő beavatkozás, míg a másik oldalon az allogén transzfúzió rizikói állnak, ezért a klinikusoknak kettő kérdést kell megválaszolniuk: 1) melyik paramétert használják transzfúziós triggernek és 2) hogyan határozzák meg a transzfúzió hatékonyságát?

Napjainkban publikált számos kísérlet és klinikai vizsgálat alátámasztotta, hogy a hemoglobin szint mellett olyan élettani transzfúziós triggerrek, mint például az  $ScvO_2$ , segíthetnek a klinikusoknak az optimális hemoglobin szint kiválasztásában a szöveti oxigén igény, a fenálló kórállapot és a vérvesztesség együttes mérlegelését követően.

## Célkitűzések

A kórélettani folyamatok évtizedek óta tartó intenzív kutatásának ellenére mind a mai napig nincs egységes konszenzus a hemodinamikai optimalizálás során alkalmazott folyadékterápiás végpontokról. Ezért kidolgoztunk egy állatkísérletes vérzés-folyadékreszuszcitáció modellt, hogy az alábbi hipotéziseinket vizsgálhassuk:

1. Az ScvO<sub>2</sub>, dCO<sub>2</sub> és laktát szint kinetikájának leírása és terápiás végpontként történő alkalmazhatóságának vizsgálata moderált vérzés és folyadék reszuszcitáció során kísérletes körülmények között.
2. Az ScvO<sub>2</sub> mint az oxigén extrakció és a dCO<sub>2</sub> mint hemodinamikai paraméter együttes alkalmazhatóságának vizsgálata transzfúziós triggerként moderált vérzéses sokkban.
3. A verőtér fogat és perctér fogat vezérelt folyadék reszuszcitáció ScvO<sub>2</sub> és dCO<sub>2</sub>-re gyakorolt hatásának összehasonlítása moderált vérzés és folyadék terápia során.

## Módszerek

A kísérletek kivitelezése során az állatokat a NIH ajánlásban leírtak alapján kezeltük. A engedélyeket a Szegedi Tudományegyetem Állatetikai Bizottsága hagyta jóvá az alábbi számon: V./142/2013.

### **Az állatok instrumentációja**

Vietnámi törpesertéseken az anesztézia indukciója intramuscularis ketamin (20 mg/kg) és xylazin (2 mg/kg) kombinációval történt. Az anesztézia fenntartását perfúzoron adagolt propofollal (6 mg/kg/hr iv.) és bólusokban adott nalbuphinal (0.1 mg/kg) értük el. Az endotracheális intubációt követően az állatokat 10 ml/ttkg-os légzési térfogatokkal lélegeztettük, a légzési szám beállításával az artériás szén-dioxid parciális nyomását 35-45 Hgmm és az artériás pH-t 7.35 és 7.45 között tartottuk. Az anesztézia mélységét az állkapocs tónusával monitoroztuk. Az anesztézia indukcióját követően a jobb vena jugularis interna, jobb arteria carotis interna és jobb arteria femoralis kanülálása történt. Az állatok testhőmérsékletét melegítő párnával tartottuk a fiziológiás( $37\pm 1^\circ\text{C}$ ) tartományban.

Az invazív hemodinamikai monitorozást transzpulmonális termodilúcióval, a PiCCO-technológia alkalmazásával végeztük, az arteria femoralisba és a vena jugularis internábahelyezett kanülök segítségével (PULSION Medical Systems, Németország).

### **Verőtérfogat vezérelt vérzés és folyadék terápia: kísérlet-1**

Az instrumentálást követően az állatokat 30 percig stabilizálódni hagytuk, majd kiindulási ( $T_{\text{bsl}}$ ) hemodinamikai, és vérgáz méréseket végeztünk. A mérések után az állatokat a verőtérfogat index 50%-os csökkenéséig ( $T_0$ ) véreztettük, majd a méréseket megismételtük. Az  $\text{SVI}_{\text{bsl}}-\text{SVI}_{T_0}$  különbséget négy egyenlő célértékre osztottuk, amelyeket 4 lépcsőben kívántuk elérni ( $T_{1-4}$ ) a folyadékterápia során. Minden mérési pont elérését követően 20 percet hagytunk az új egyensúly helyreállítására, majd ismét hemodinamikai és vérgáz méréseket végeztünk.

## **Perctérfogat vezérelt folyadék reszuszcitáció: kísérlet-2**

Az állatok instrumentációja és monitorozása az előző kísérletben leírtakhoz hasonlóan történt. A 30 perc ekvilibrációt követően alap ( $T_{bsl}$ ) hemodinamikai, vérgáz méréseket végeztünk. Ezután az állatokat ismét a kiindulási SVI 50%-os csökkenéséig véreztettük ( $T_0$ ), majd a méréseket megismételtük. Az állatokat az előző kísérlethez hasonlóan reszuszcitáltuk, azzal a különbséggel, hogy a  $CI_{bsl}-CI_{T_0}$  értéket osztottuk fel négy lépcsőre és így perctérfogat vezérelten irányítottuk a folyadék terápiát.

## Eredmények

### Verőterfogató vezérelt reszuszcitáció : kísérlet-1

Tizenkettő  $23 \pm 5$  kg-os állat 6 órás koplaláson esett át preoperatíván, azonban vizet szabadon fogyaszthattak. Véreztetés során  $314 \pm 65$  ml vér került lebocsátásra, hogy elérjük az 50%-os csökkenést az SVI-nél. Reszuszcitációhoz  $951 \pm 307$  ml krisztalloid infúziót alkalmaztunk összesen  $T_4$  időpontig, hogy elérjük az  $SVI_{T_{bsl}}$ -értéket.

### Az oxigén adósság mérése

A véreztetést követően a  $DO_2$  lecsökkent és javuló tendenciaellenére a kísérlet során végig szignifikánsan alacsonyabb maradt  $T_{bsl}$ -hoz képest a folyadék reszuszcitáció során. A hemoglobin szint szintén lecsökkent  $T_{bsl}$ -ról  $T_0$ -ra, és alacsonyabb maradt a kísérlet végéig, valamint szignifikánsan alacsonyabb volt  $T_4$  időpontban  $T_{bsl}$ -hoz képest. A  $VO_2$  megnőtt a véreztetést követően és annak ellenére, hogy szintje emelkedett maradt, nem volt szignifikáns különbség  $T_{bsl}$  és  $T_4$  között. Az oxigén extrakció ( $VO_2/DO_2$ ) szintén megemelkedett  $T_0$ -ra, és annak ellenére, hogy javuló tendenciát mutatott, a kísérlet végére nem normalizálódott. A laktát szint megemelkedett  $T_{bsl}$ -ról  $T_0$ -ra és nem szignifikáns csökkenést mutatva a kísérlet során végig magas maradt  $T_4$ -ig.

Az  $ScvO_2$  kinetikája hasonlóan mozgott, mint a  $VO_2/DO_2$ . Szintje  $T_{bsl}$ -ról  $T_0$ -ra lecsökkent, majd folyadék visszatöltés hatására értéke  $T_4$ -re megemelkedett. Annak ellenére, hogy az  $ScvO_2$  a fiziológias tartományba tért vissza  $T_4$  időpontra, 5%-al alacsonyabb értéket mutatott  $T_{bsl}$ -hoz képest.

A  $dCO_2$  értéke majdnem kétszeresére emelkedett véreztetés hatására és lépcsőzetesen normalizálódott a folyadék reszuszcitáció során. A kísérlet végére a normál tartományba, a kiindulási értékére tért vissza.

Az  $ScvO_2$  és az SVI között erős szignifikáns pozitív korreláció, míg az SVI és a  $dCO_2$  között erős szignifikáns negatív korreláció volt. A  $dCO_2$  és az oxigén extrakció között erős szignifikáns negatív korreláció volt tapasztalható.



## **Perctérfogat vezérelt reszuscitáció : kísérlet-2**

Tizenkettő,  $27.54 \pm 5.46$  kg-os állatot a kísérlet-1-ben leírtakhoz hasonlóan instrumentáltunk és monitoroztunk. Az SVI 50%-os csökkenéséhez  $479 \pm 101$  ml vért kellett leengedni és 900 (850-1780) ml infúziót-t kellett visszatölteni perctérfogat vezérelten, hogy a  $CI_{T_{bsl}}$ -t elérjük.

### **Az oxigénadósság mutatói**

Véreztetés hatásra a  $DO_2$  szignifikánsan lecsökkent, majd perctérfogat vezérelt folyadék reszuscitáció végén  $T_4$  időpontban a  $DO_2$  szignifikánsan alacsonyabb maradt  $T_{bsl}$ -hoz képest. Az oxigén extrakció a véreztetést követően megnőtt és hasonló trendet mutatott, mint a kísérlet-1-ben. Az  $ScvO_2$  a  $T_{bsl}$  időpontban a normál tartományban volt, majd a véreztetést követően értéke lecsökkent, és a kísérlet végére  $T_4$  időpontban szignifikánsan alacsonyabb értéken maradt. A csökkenés  $T_{bsl}$ -ról  $T_0$ -ra 22.5% és  $T_4$  időpontban az  $ScvO_2$  15.1%-al alacsonyabb volt, mint a kiindulási értéke. A  $dCO_2$  a normál tartományban volt  $T_{bsl}$  időpontban, ezt követően a vérzés során értéke szignifikánsan megemelkedett. Bár értéke  $T_{2-4}$  időpontokban nem volt szignifikánsan magasabb a kiindulási értékhez képest, de a kóros tartományban mozgott.

## Diszkusszió

### **Az ScvO<sub>2</sub>kinetikája perctérfogat és verőtérfogat vezérelt folyadékterápia során kontrollált vérzéses sokkban**

Hipovolémiában a folyadékreszuszcitáció elsődleges célja a megfelelő szöveti DO<sub>2</sub> helyreállítása. Verőtérfogat vezérelt véreztetés és folyadékpótlás során a DO<sub>2</sub> szignifikánsan lecsökkent és szignifikánsan alacsonyabb értékre tért vissza a kísérlet végére. Ezt a jelenséget a hemodilúció okozta alacsonyabb hemoglobin szinttel lehet magyarázni. Véreztetést követően a DO<sub>2</sub> csökkenésével nőtt a VO<sub>2</sub> és az oxigén extrakció. Az ScvO<sub>2</sub> kinetikája jól jelezte ezen változásokat.

Az alacsony ScvO<sub>2</sub> az egyik vészjelző paramétere az elégtelen szöveti oxigén ellátottságnak, ezért alacsonyabb értékeinél a klinikusnak diagnosztikus és terápiás lépéseket kell tenni a szöveti hipoxia elkerüléséért. Műtéti anesztézia során azonban a betegeknél az ScvO<sub>2</sub> gyakran magasabb, mint 80%, ami a narkózis, és lélegeztetés miatti csökkent igénnyel és felhasználással magyarázható. Ilyen esetekben a „normális érték” tartományát a klinikusnak újra kell értelmeznie és magasabb értékeket kell elfogadni, mint célérték.

Egy nemrégiben megjelent felmérés adatai szerint, a magas kockázatú sebészi betegeknél a posztoperatív alacsony ScvO<sub>2</sub> esetén a komplikációk száma magasabb volt. Az ScvO<sub>2</sub> legjobb küszöbértéke, amely a betegeket szövődményes és szövődménymentes csoportokra osztotta, 73% volt. Egy másik klinikai vizsgálatban, ahol az oxigén extrakciót 27% alatt kívánták tartani a kezelt csoportban, azaz az ScvO<sub>2</sub>-t 73% felett, az intervenciók hatására csökkent a szervi diszfunkciók és a kórházban eltöltött napok száma egyaránt. Munkacsoportunk által nemrég publikált klinikai vizsgálatban az intraoperatív hemodinamikai optimalizálás hatására az ScvO<sub>2</sub> által kezelt csoportban alacsonyabb volt a szervi diszfunkciók száma, és magasabb a 28 napos túlélés is, szemben a konvencionálisan kezelt csoporttal.

Mostani kísérleteink egyik fontos eredménye, hogy az ScvO<sub>2</sub> szignifikánsan alacsonyabb értéket ért el a folyadék reszuszcitáció végére, mintegy 5%-os különbséggel, annak ellenére, hogy a verőtérfogat a kiindulási értékre tért vissza. Ez a különbség a perctérfogat vezérelt csoportban még kifejezettebb volt, ahol az ScvO<sub>2</sub> 15%-al volt alacsonyabb kísérlet végére a kiindulási értékéhez képest. Mind a két kísérletben az ScvO<sub>2</sub> csökkenésére a magyarázatot a

hemoglobinnak a vérzésre illetve a hemodilúció okán bekövetkezett szignifikáns csökkenése adja.

Vérzés során a beteg mind hemoglobint, mind pedig folyadékot veszít, mindkettővel rontva a  $DO_2$ -t. A folyadék veszteség a perctérfogat csökkenésével jár, míg a hemoglobin hiánya az artériás vér oxigén tartalmának csökkenését eredményezi. Folyadék terápiával csak az egyik komponenst pótoljuk, így az oxigén szállító kapacitás csak részben javul. Ezt a jelenséget láthatjuk mindkét kísérletben. A kísérlet-1 során a folyadék terápiára a verőtérfogat normalizálódott, azonban az alacsonyabb hemoglobin szint miatt az oxigén szállító kapacitás elégtelen maradt. A kísérlet-2-ben a kísérlet végére az állatok súlyosan alulreszuszitáltak maradtak, amit a  $T_4$  időpontban mért alacsony  $ScvO_2$  is jelzett. A vérzés okozta szimpatikus idegrendszeri aktiváció fokozta az oxigén felhasználást, amit mind a kettő kísérlet véreztetési fázisában tapasztalhattunk. A kísérletek végére ez a fokozott oxigén igény többé-kevésbé normalizálódott. Mindkettő kísérletben az  $ScvO_2$  kinetikája jól tükrözte az oxigén kereslet és kínálat változását véreztetés és folyadékterápia során.

Kísérleteinknek fontos üzenete van a mindennapi klinikai gyakorlatszámára. Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a műtét kezdetén mért  $ScvO_2$ -t célértékként kezelve folyadék terápiát irányítani félrevezető és folyadéktúltöltéshez vezethet. A kiindulási értékhez képest az alacsonyabb  $ScvO_2$  további folyadék adást indikálhat annak ellenére, hogy a keringő térfogat és ezáltal az SVI már normalizálódott.

### **ScvO<sub>2</sub> és vörösvérsejt transzfúzió**

A perioperatív időszakban észlelt alacsony hemoglobin szint magasabb morbiditással és mortalitással jár, ezért az anémia korai kezelése kötelező, különösen magas kockázatú betegeknél. A korábban alkalmazott "10/30"-as szabályt felváltotta a restriktívebb szemléletű koncepció ahol a hemoglobin transzfúziós célértéke 70-90g/l közötti, a páciens társbetegségeitől függően. Ezt a paradigma váltást a multicentrikus randomizált TRICC-vizsgálat csak megerősítette, ahol a liberális szemléletű transzfúziós protokoll nem tudott hasznot felmutatni a restriktív szemlélettel szemben, ahol a transzfúziót 70g/l alatt indikálták. Azon betegek alpopulációja, akik „speciális” társbetegségekkel, mint például az iszkémiás szívbetegség, vagy központi idegrendszeri társbetegséggel rendelkeznek, ezen transzfúziós protokollok nem alkalmazhatóak. Ezeknél a betegeknél a szöveti oxigenizáció monitorizálása

segítheti a klinikusokat a megfelelő hemoglobin célérték kiválasztásában és a terápia individualizálásában.

A vörösvértest transzfúzióval a legfontosabb célunk nem a hemoglobin szint emelése, hanem a vér oxigén szállító kapacitásának növelése, és ezáltal az oxigén kereslet-kínálat arányának helyreállítása. Ezen változások monitorozására alkalmas az ScvO<sub>2</sub>.

Amennyiben a beteg megfelelően van folyadékkal töltve (pulzusnyomás variabilitás, verőtérfogat variabilitás, dCO<sub>2</sub> fiziológiás tartományban vannak), az alacsonyabb ScvO<sub>2</sub> jelezheti, hogy csökkent hemoglobin szint miatt károsodott az oxigén szállító kapacitás és a beteg transzfúzióra szorul. Eredményeink alapján az ScvO<sub>2</sub>, mint alternatív transzfúziós trigger, további támpontként szolgál a klinikusoknak a VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> nyomonkövetésében és a transzfúzió indikációjának felállításában. Azonban eredményeink rávilágítanak arra is, hogy az ScvO<sub>2</sub> kizárólagos alkalmazása, mint terápiás végpont, félrevezető lehet és mérésével nem kaphatunk meg minden választ vérzés-folyadék reszuszcitáció során. Az ScvO<sub>2</sub> egyik komplementer paramétere lehet a dCO<sub>2</sub> nemcsak a folyadék terápia, hanem transzfúzió során is hemodinamikai optimalizálás során.

### **A dCO<sub>2</sub> kinetikája verőtérfogat és perctérfogat vezérelt folyadék reszuszcitáció során vérzéses sokkban**

Kísérleteinkben a vérzés hatására a dCO<sub>2</sub> megemelkedett, majd a folyadékreszuszcitáció végére a T<sub>bsl</sub> értékre tért vissza. Hemorrágia során az SVI és a hemoglobin szint lecsökkent, míg a laktát szint majdnem a kétszeresére emelkedett, jelezve az anaerob metabolizmus okozta szöveti hipoxiát. Az SVI fokozatos normalizálódásával a szén-dioxid szöveti kimosódása is javult, majd a kísérlet végére a kiindulási értékre tért vissza. **Kísérlet-2**-ben perctérfogat vezérelt reszuszcitáció során a dCO<sub>2</sub> a patofiziológiás tartományban maradt a kísérlet végére, annak ellenére, hogy a T<sub>2</sub> időponttól nem volt szignifikáns különbség T<sub>bsl</sub>-hoz képest. Eredményeink további bizonyítékként szolgálnak arra vonatkozóan, hogy a dCO<sub>2</sub> emelkedett értéke inadekvát szöveti keringést jelezhet, mivel az első kísérletben az SVI normalizálódásával a dCO<sub>2</sub> is a kiindulási értékére tért vissza, míg kísérlet-2-ben szintje magas maradt, ami inadekvát reszuszcitációt és reziduális hipovolémiát jelenthet.

A perioperatív időszakban a dCO<sub>2</sub> emelkedett értéke jó prediktív faktora a morbiditásnak, mortalitásnak. Műtét előtt álló betegeknél a magas dCO<sub>2</sub>-vel rendelkező csoportban szignifikánsan magasabb volt a mortalitás, szemben azokkal, akiknek a dCO<sub>2</sub>-je a normál

tartományban volt (36.4% vs. 4.5%). Posztoperatív intenzív osztályon kezelt magas rizikójú sebészeti populációban magas  $dCO_2$ -vel rendelkező betegeknél több komplikáció lépett fel. A küszöbérték 5.8 Hgmm-nek bizonyult. Egy másik klinikai tanulmányban 5 Hgmm-nél magasabb  $dCO_2$  96%-os szenzitivitással jelezte a posztoperatív komplikációk előfordulását olyan betegeknél, akiknek az  $ScvO_2$ -je a normál tartományban ( $\geq 71\%$ ) volt. Kritikus állapotú betegeknél a  $dCO_2$  jó negatív korrelációt mutat a perctérfogattal, és megfelelően jelezi a kedvezőtlen kimenetelt szeptikus sokkos betegeknél. Munkacsoportunk által nemrég publikált állatkísérletben hipovolémia okozta 30% fölötti oxigén extrakciót az  $ScvO_2$  85%-os pozitív prediktív értékkel jelezte. Amennyiben az  $ScvO_2$ -t kiegészítettük a  $dCO_2$ -vel, ez az érték 100%-ra nőtt.

Mindkét kísérletünkben vérzéshatására a  $dCO_2$  szignifikánsan megemelkedett, alacsony perctérfogat okozta károsodott szöveti vérátáramlást jelezve  $T_0$  időpontban. A vérvesztés lépészetes korrekciójával a  $dCO_2$  párhuzamosan javuló tendenciát mutatott, és értéke normalizálódott a verőtérfogat irányított folyadékterápia végére. Azonban, a perctérfogat vezérelt visszatöltés során a  $dCO_2$  magasabb maradt inadekvát vérátáramlást jelezve. Ezt az alacsony áramlást a perctérfogat nem jelezte, mivel mindkettő csoportban tendenciájában hasonlóan mozgott és a normál tartományba került a kísérlet végére.

Eredményeink üzenete a klinikusok számára, hogy a  $dCO_2$  és az  $ScvO_2$  együttes alkalmazása nemcsak a **hipovolémia** diagnózisát segítik, hanem további terápiás végpontként szolgálhatnak a folyadékterápia vezetésében perioperatív hemodinamikai optimalizálás során.

### **Laktát clearance, mint hemodinamikai végpont hemorrágiás sokkban**

Kísérletünkben a laktát több, mint kétszeresére emelkedett a véreztetés hatására és további növekedést mutatott a következő két reszuszitációs lépcsőnél. A kísérlet végére 25%-os csökkenést ért el a legmagasabb értékéhez viszonyítva, de szignifikánsan magasabb maradt a kiindulási értékhez képest.

A klinikusok gyakran találkoznak magas laktát szinttel hemodinamikailag instabil, vérző betegnél, amelynek háttérében leggyakrabban a szöveti hipoxia okozta anaerob anyagcsere folyamatok állnak. Azon posztoperatív időszakban intenzív osztályon kezelt sebészeti betegeknél, akiknél a felvételi és 24 órás laktát szint egyaránt magas volt, szignifikánsan magasabb a mortalitás, szemben azokkal, akiknél normál laktát szinteket mértek. Továbbá, erős evidencia van arra, hogy a laktát "clearance" sokkal informatívabb, mint az egyszeri mért

érték, és sokkal jobban tükrözi a terápia hatékonyságát, nemcsak szeptikus, hanem sebészeti betegeknél is. Azon betegeknél, akiknél hosszabb ideig perzisztálóan magas laktát szinteket mértek rosszabb volt a kimenetel, mint azoknál akik reagáltak a kezelésre és csökkenő laktát szintjük javuló tendenciát mutatott.

A kísérletünkben a  $T_2$  időponttól a laktát szint csökkenő tendenciát mutatott és lehetséges, hogy egy hosszabb obszervációs időtartammal a kísérlet végén szintje normalizálódott volna. Azonban, a kinetikája lassabb volt, mint a  $dCO_2$ , vagy  $ScvO_2$ -é, így nem tudja megbízhatóan jelezni, hogy mikor kell a folyadék pótlást felfüggeszteni. A laktát "clearance" sokkal inkább mint egy nagyon erős "retrospektív indikátor" jelzi a terápia effektivitását. Az élettani alapokat véve, a laktát szint változása egy lépéssel az  $ScvO_2$  és  $dCO_2$  mögött halad, mivel szintje az oxigén adósság kialakulását követően szöveti hipoxia esetén emelkedik meg, míg a  $dCO_2$  és  $ScvO_2$  már jelezhetik az oxigén igény emelkedését, még az oxigén adósság kialakulása előtt. Jelenleg az ajánlások a laktát szint 6 órás monitorizálását javasolják. Eredményeink alapján azonban már 15-20 perces időintervallumban számottevő változás következhet be a laktát kinetikáját tekintve, így felmerül a lehetősége annak, hogy 6 órán belül is érdemes a terápia effektivitását monitorozni kritikus állapotú betegeknél. Eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy percek alatt számottevő változások következhetnek be, ezért egy centrális vénás és egy artériás vérgáz vételével az előbb említett  $ScvO_2$ ,  $dCO_2$  és laktát szint és együttes interpretációjával gyors és megbízható módon monitorozhatjuk és vezethetjük betegünk folyadékreszuszcitációját.

## Következtetések

### Kísérleteink legfőbb üzenetei :

- 1) Hemorrágiás sokk kezelése során a folyadék terápia okozta hemodilúció miatt a reszuscitáció végére az ScvO<sub>2</sub> szignifikánsan alacsonyabb értéket ért el a kiindulási értékhez képest, ezért nem alkalmas önmagában hemodinamikai végpontnak. A dCO<sub>2</sub> jól tükrözte a verőtérfogat csökkenését és normalizálódását a vérzés és folyadékterápia során, ezért ajánlott az ScvO<sub>2</sub> mellé a dCO<sub>2</sub>-t mint a szöveti véráramlás mutatóját komplementer paraméterként használni.
- 2) A laktát szint rapidan változott véreztetés és reszuscitáció alatt, de a kísérlet során szintje magas maradt, szemben az ScvO<sub>2</sub>-vel és dCO<sub>2</sub>-vel. Eredményeink alapján a laktát szint értékei rövid időn belül változhatnak, ezáltal monitorozása alkalmas lehet a beteg állapotának követésére az ajánlások által javasolt 6 órás időintervallumon belül is.
- 3) Reszuscitáció során a dCO<sub>2</sub> és egyéb, a **hypovolémia** rendeződését jól tükröző mutatók, mint például a pulzus nyomás variabilitás normalizálódása jelezheti, hogy keringő térfogat rendeződött, azonban a perisztálón alacsony ScvO<sub>2</sub> értékek felvethetik a hemodilúció miatt továbbra is fennálló oxigén adósságot, ami transzfúzió indikációját jelentheti.
- 4) Verőtérfogat vezérelt véreztetés és folyadéktöltés során a dCO<sub>2</sub> normalizálódott a verőtérfogat helyreállításakor, amíg az ScvO<sub>2</sub> megnövekedett oxigén extrakciót jelzett. Perctérfogat vezérelt folyadékreszuscitáció során az emelkedett dCO<sub>2</sub> és az alacsonyabb ScvO<sub>2</sub> inadekvát reszuscitációt jelzett a perctérfogat normalizálódásának ellenére.

## Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Molnár Zsolt témavezetőmnek a tudományos munkám során nyújtott támogatásáért és a disszertáció elkészülésében nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom Dr. Kaszaki Józsefnek és Prof Dr. Boros Mihálynak a kísérletes munka során nyújtott segítségért és jótanácsokért.

Köszönettel tartozom a Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet és a Sebészeti Műtéttani Intézet minden dolgozójának akik támogattak és segítettek a munkáim során.

Végül, nagyon köszönöm a családomnak a türelmet és lelki támogatást.

## A disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. **Németh M**, Tánczos K, Demeter G, Erces D, Kaszaki J, Mikor A, Molnár Z. Central venous oxygen saturation and carbon dioxide gap as resuscitation targets in a hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:611-9.

**IF: 2.322**

2. Tánczos K, **Németh M**, Trásy D, László I, Palágyi P, Szabó Z, Varga G, Kaszaki J. Goal-Directed Resuscitation Aiming Cardiac Index Masks Residual Hypovolemia: An Animal Experiment. *Biomed Res Int.* 2015;2015:160979.

**IF: 2.134**

3. Tánczos K, **Németh M**, Molnár Z. The multimodal concept of hemodynamic stabilization. *Front Public Health.* 2014;2:34.

**IF: 1.96**



## Egyéb publikációk

4. Tánczos K, **Németh M**, Molnár Z. What'snew in hemorrhagicshock? IntensiveCareMed. 2015;41:712-4.

**IF: 10.125**

5. Mikor A, Trásy D, **Németh MF**, Osztroluczki A, Kocsi S, Kovács I, Demeter G, Molnár Z. Continuous central venous oxygen saturation assisted intraoperative hemodynamic management during major abdominal surgery: a randomized, controlled trial. BMC Anesthesiol. 2015;15:82.

**IF: 1.375**

6. Palágyi P, Kaszaki J, Rostás A, Érces D, **Németh M**, Boros M, Molnár Z. Monitoring Microcirculatory Blood Flow with a New Sublingual Tonometer in a Porcine Model of Hemorrhagic Shock. Biomed Res Int. 2015;2015:847152.

**IF: 1.579**

7. Trásy D, Tánczos K, **Németh M**, Hankovszky P, Lovas A, Mikor A, László I, Hajdú E, Osztroluczki A, Fazakas J, Molnár Z; EProK study group. Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study. J Crit Care. 2016;34:50-5.-2öp<

**IF: 1.995**

8. Trásy D, Tánczos K, **Németh M**, Hankovszky P, Lovas A, Mikor A, Hajdú E, Osztroluczki A, Fazakas J, Molnár Z. Delta Procalcitonin is a BetterIndicator of InfectionthanAbsoluteProcalcitoninValuesinCriticallyIll Patients: A prospective observational study. J Immunol Res. 2016;2016:3530752.

**IF: 2.812**

**Total IF: 24.302**