

TÉZISEK MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉSHEZ

**ENDOKRIN DIAGNOSZTIKAI ÉS PROGNOSZTIKAI
FAKTOROK KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGA – ÚTBAN A
SZEMÉLYRE SZABOTT MEDICINA FELÉ**

DR. MEZŐSI EMESE



**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

PÉCS, 2019

1. BEVEZETÉS

1.1. BIOMARKEREK JELLEMZŐI, TÍPUSAI

Az orvosbiológiai kutatások alapvető törekvése, hogy a betegségek kimenetelét előre jelezze. A diagnosztikus és terápiás eszköztárak jelentősen bővültek az elmúlt időszakban, ezért előtérbe került a betegek számára legkisebb megterhelést jelentő és legkevesebb mellékhatással bíró diagnosztikus és terápiás beavatkozások kiválasztása. Ez különösen igaz széles klinikai spektrummal rendelkező betegségek esetén, mint pl. a differenciált pajzsmirigyrák, ahol az általában jó prognózis mellett a magas rizikójú betegek kiemelése alapvető jelentőségű. A diagnosztika fejlődése és a prognózisbecslés kívánalma új fogalmak bevezetését eredményezte, ezeket átfogóan biomarkereknek hívjuk. A biomarker fogalmát 2001-ben a National Institute of Health munkacsoportja határozta meg: „A biomarker olyan tulajdonság, melyet objektíven lehet mérni, és amely indikátora lehet a normális biológiai folyamatoknak, patológiás folyamatoknak, vagy egy terápiára adott farmakológiai válasznak”. A megfogalmazás lehetőséget ad nagyon különböző paraméterek értékelésére a klinikai adatok, a laboratóriumi diagnosztika és a képalkotó eljárások területén. Diagnosztikus módszereink szinte sohasem tökéletesek, érzékenységgel, fajlagossággal, pozitív és negatív prediktív értékkel és diagnosztikus pontossággal jellemezhetőek.

1.2. BIOMARKEREK MINT PROGNOZTIKAI TÉNYEZŐK

A betegség kimenetelét előrejelző paramétereket prognosztikai markereknek nevezik, amelyekről azt várjuk, hogy segítséget adjanak a betegség lefolyásának előrejelzésében, megőssolják a kimenetelt és segítsenek a személyre szabott hatékony terápia kiválasztásában. A biomarkerek kifejlesztése és klinikai hasznosságának meghatározása során az első lépés az adott betegség és a biomarker közötti összefüggés felismerése. Ezt követően szükséges vizsgálni a marker diagnosztikai értékét, az adott betegség diagnosztikájában játszott szerepét, majd egészséges kontrollokon és betegeken igazolni a marker fajlagosságát. A biológiai marker prognosztikus szerepét további megerősítő vizsgálatokban nyeri el, amikor a hosszú távú klinikai adatokkal való összevetésre is lehetőség nyílik. A legalaposabban vizsgált biomarkerek laboratóriumi tesztek. Prognosztikai faktorként azonban nagyon sok egyéb paraméter is használható. A klinikai adatok közül ide tartozhatnak a legegyszerűbbek is, például a beteg neme vagy életkora, a betegség fennállásának időtartama, egy adott szerv betegsége esetén, pl. a pajzsmirigy betegsége esetén a pajzsmirigy tömege. Külön csoportot képeznek a képalkotó eljárások által nyújtott prognosztikus információk. A diagnosztikus képalkotó eljárások fejlődése során egyre újabb és újabb, nagy teljesítményű módszerek váltak elérhetővé. A differenciált pajzsmirigyrák kezelésének értékelésében ma ilyen csúcstechnológiának számít a nagy dózisú radiojód kezelés után végzett SPECT/CT, amelyről azonban még nem állnak rendelkezésre hosszú távú követési adatok. A klinikai vizsgálatok elsődleges célja az adott módszer diagnosztikai és hosszú távú prognosztikai szerepének értékelése.

2. PROGNOZTIKAI TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA GRAVES-BASEDOW-KÓRBAN

2.1. A GRAVES-BASEDOW-KÓR KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI

A Basedow-kór megfelelő jódelátottságú vidékeken a hyperthyreosis leggyakoribb oka, kezelése azonban máig sem megoldott. Ezt tükrözi az Európában és Amerikában alapvetően különböző

kezelési stratégia. Míg Európában az endokrinológusok többsége a gyógyszeres kezeléssel próbálkozik, Amerikában az ablatív céllal adott radiojód kezelést tartják a legmegfelelőbb eljárásnak. A radiojód kezelés során nem az euthyreosis elérésére törekednek, a cél a recidíva elkerülése, akár a gyakori hypothyreosis árán is. A gyógyszeres kezelés dózisait, időtartamát illetően számos séma látott napvilágot, gold standard azonban nincsen. A hyperthyreosisban szenvedő betegek egyedi módon válaszolnak a tireosztatisz kezelésre, ami gyakori ellenőrzést és dózismódosítást, egyéni terápia tervezést tesz szükségessé. A gyógyszeres kezelés legnagyobb problémája azonban az, hogy megfelelően vezetett terápia esetén sem mondható meg, kiknél recidívál a hyperthyreosis a kezelés elhagyása után. Európában átlagosan 50%-ban kell számítani a betegség kiújulására, mely az esetek többségében a kezelés felfüggesztését követő első évben bekövetkezik.

2.1.1. KINÉL VÁRHATÓ A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSA?

A recidíva gyakoriságát egyik terápia sémával sem sikerült csökkenteni. A ma leginkább követett terápia protokoll másfél éves tireosztatisz kezelést javasol, melyből a beteg legalább egy éven át euthyreoid legyen. Az igen magas recidíva arány háttérében kétségtelenül az áll, hogy a tireosztatisz kezelés alapvetően nem befolyásolja a betegség alapját képező autoimmun reakciót. A pajzsmirigy ellenes autoimmunitás mérésére ezért ismételt próbálkozások történtek. Rutinná vált a klinikai gyakorlatban a TSH receptor ellenes antitest meghatározása (TRAK). Ha a TRAK pozitív, a recidíva nagy valószínűségű, ilyenkor a gyógyszeres kezelés folytatása vagy ablatív terápia javasolt. Negatív TRAK érték esetén azonban sajnos nem mondható meg, hogy a betegség recidívál vagy nem. A recidíva vonatkozásában általánosan elfogadott a nagy strúma és a pozitív TRAK titer prediktív értéke, de egyes tanulmányok a férfi nem, a fiatal életkor, a dohányzás és az endokrin orbitopathia társulásának jelentőségét is hangsúlyozták.

2.1.2. MI VÁRHATÓ A RADIOJÓD KEZELÉSTŐL?

A pajzsmirigy túlműködés kezelésében a radiojód alapvető terápia eljárás. A kezelés optimális módját illetően azonban évtizedek óta vita zajlik a szakemberek között: vajon a számított, vagy az állandó dózis a megfelelő módszer. Sok centrumban egyéni dózisszámolást alkalmaznak, ahol a tervezett elnyelt dózis 50 és 200 Gy között változik. Más szakemberek a perzisztáló hyperthyreosis magas aránya miatt az állandó dózisz kezelést részesítik előnyben. A dózis emelésével azonban a betegek egy része továbbra is hyperthyreoticus marad, a hypothyreosis arány pedig fokozatosan növekszik. Korábbi közlemények már felhívták a figyelmet a pajzsmirigy tömeg és a radiojód kezelés eredményessége közötti kapcsolatra. Egyes szerzők a Basedow kór által okozott hyperthyreosis kezelésére ezért az elnyelt dózis emelését javasolták 100 Gy-ről 200 Gy-re.

2.2. CÉLKITŰZÉS

- Vizsgáltuk, hogy a több éves tireosztatisz terápia befolyásolja-e Graves-Basedow-kórban a recidíva valószínűségét.
- Célunk volt a hyperthyreosis kiújulását jelző klinikai kockázati tényezők azonosítása hazai betegcsoportban.
- Vizsgáltuk a pajzsmirigy tömeg hatását Graves-Basedow kórban az alacsony dóziszú radiojód terápia eredményességére.

2.3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

2.3.1. A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK A GYÓGYSZERES KEZELÉS ELHAGYÁSA UTÁN GRAVES-BASEDOW-KÓRBAN

A dél-dunántúli régióban a radiojód kezelés évekig korlátozottan volt hozzáférhető és számos Basedow-kórban szenvedő beteg másfél évet lényegesen meghaladó tireosztatikussal kezelésben részesült. Munkánkban retrospektíven értékeltük a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinikán 2004. december és 2005. december között gondozáson megjelenő Basedow-kórban szenvedő betegek adatait. A vizsgálatba azokat a betegeket vontuk be, akik legalább egy éven keresztül tireosztatikussal kezelésben részesültek. Ezt a feltételt 73 beteg teljesítette: 20 férfi és 53 nő, a Basedow-kór diagnózisának idején átlagéletkoruk 47 év (15-77 év) volt. A tireosztatikussal kezelés medián ideje 3,59 (minimum 1, maximum 10) év. Dózistitrálás alapján a szükséges legkevesebb gyógyszeradagot 43 beteg kapta (30 Metothyrinnel, 13 Propycillel kezelt), 30 beteg pedig kombinált kezelésben részesült (thyreostaticum + L-thyroxin).

2.3.2. A PAJZSMIRIGY TÖMEG HATÁSA A RADIOJÓD KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁRA

Az alacsony dózisu radiojód kezelés hatását elemző vizsgálatban a Debreceni Egyetem I. Belgyógyászati Klinikán kezelt 105 Basedow kórban szenvedő beteg vett részt, 86 nő és 19 férfi, átlag életkor 49 ± 12 (23-80) év. A vizsgálat időtartama 30 hónap volt. A kezelés eredményét 6 hónappal és 93 esetben egy évvel a radiojód adása után értékeltük.

A radiojód dózis számításához a pajzsmirigy tömegét a szcintigráfias kép alapján becsültük, a pajzsmirigy kétdimenziós képén automata kontúr-érzékelő programmal jelöltük ki a területet. A tömeg becslésére a következő formula szolgált:

$$m = A \cdot L \cdot 0,4 \frac{g}{cm^3}$$

ahol m a pajzsmirigy tömege (g), A a szcintigráfián a pajzsmirigy területe (cm²), L a lebenyek átlagos hossza (cm), $0,4 \text{ g/cm}^3$ állandó.

A betegek átlagos pajzsmirigy tömege 53 ± 29 g (15-192 g) volt. A radiojód felvétel és kinetika mérésére a betegek 1,5 MBq radiojódot kaptak, 24 órás és 5-7 napos felvételi értéket mértünk.

A radiojód aktivitás számítása a következő egyenlettel történt:

$$A = \frac{D \cdot m}{U_{24h} \cdot T_{eff}} \cdot 25 \frac{MBq \cdot day \cdot \%}{Gy \cdot g}$$

A : aktivitás (Mq), D : elnyelt dózis (Gy), m : tömeg (g), U_{24h} : 24 órás jódfelvétel, T_{eff} : effektív felezési idő (nap), $25 \text{ (MBq} \cdot \text{nap} \cdot \% / \text{Gy} \cdot \text{g)}$: állandó.

A korábbi megfigyelések megerősítése céljából teszteltük azt a lehetőséget is, amikor a szükséges radiojód aktivitást csak a késői jódfelvételi érték alapján számoljuk, és meghatároztunk egy egyszerűsített harmadik egyenletet, amely a legnagyobb egyezést mutatta az előző formulával:

$$A = \frac{D \cdot m}{U_7} \cdot k$$

A : aktivitás (MBq), D : elnyelt dózis (Gy), U_7 : jódfelvételi érték a 7. napon, $k \text{ (MBq/g/Gy/\%)}$: állandó.

A pajzsmirigy tömeg alapján a betegeket három csoportba osztottuk:

1. csoport - normális pajzsmirigy tömeg (≤ 30 g)
2. csoport - mérsékelten nagyobb pajzsmirigy (31-50 g)
3. csoport - nagy pajzsmirigy (> 50 g)

Az 1. csoportba 19, a 2.-ba 40, a 3. csoportba pedig 46 beteg tartozott. Az első két csoport betegei valamennyien 70 Gy elnyelt dózist kaptak. A nagy golyvával rendelkező betegek (az átlagos pajzsmirigy tömeg 76 g volt) pedig a vizsgálat első időszakában 70 Gy-t kaptak (17 beteg), majd az eredmények értékelését követően a vizsgálat második szakaszában a tömegtől függően növeltük az elnyelt dózist 80, 90 ill. 100 Gy-re, attól függően hogy a pajzsmirigy tömeg 50-65 g, 65-80 g, vagy > 80 g volt.

2.3.3. STATISZTIKAI ELEMZÉS

A betegcsoportok statisztikai értékelése során Student-féle t-próbát, ANOVA-t, χ^2 -próbát és lineáris regresszió elemzést használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

2.4. EREDMÉNYEK

2.4.1. A TIREOSZTATIKUS KEZELÉS ELHAGYÁSÁT KÖVETŐEN A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A tartós tireosztatikus kezelés értékelésekor a betegek medián követési ideje a gyógyszeres kezelés felfüggesztését követően 11 (9-12,25) hó volt. Tíz betegnél a gyógyszeres kezelés megszakítására perzisztáló hyperthyreosis miatt került sor, nyolc esetben radiojód kezelésre, 2 betegnél műtetre volt szükség. Huszonnyolc beteg hyperthyreosisa kiújult (5 férfi és 23 nő, átlagéletkor 43,6 (19-77) év. Harmincöt betegnél a fenti követési idő alatt nem észleltünk recidívát (13 férfi és 22 nő, átlagéletkor 50,2 (15-77) év. A recidíva adatait az **1. táblázat**ban foglaltuk össze. A medián 11 hónapos követési idő alatt a betegek mindössze 48%-a maradt euthyreoid, 38%-nál kiújult, 14%-nál perzisztált a hyperthyreosis (összesen 52%). Az irodalmi adatokkal ellentétben betegeink között a férfiak nem voltak kedvezőtlen helyzetben a recidíva szempontjából.

1. táblázat A betegek demográfiai és kezelési adatai a kiújulás függvényében

	Esetszám (%)	Férfi/nő	Életkor a kezelés elején	A kezelés ideje (év) átlag (min.-max.)
Perzisztálás	10 (14%)	2/8	46,3 év	3,7 (1-8)
Kiújulás	28 (38%)	5/23	43,6 év	3,75 (1-10)
Normális működés	35 (48%)	13/22	50,2 év	3,4 (1-9)

Az átlagéletkor nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. Ezért 40 év alatti és feletti csoportra bontva is megvizsgáltuk az életkor szerepét a recidíva szempontjából és ekkor a betegség kezdetén negyven év alattiak nagyobb recidíva hajlamát észleltük (65% vs. 46%, $p < 0,001$). A kezelési idő szempontjából nem találtunk különbséget a csoportok között. A két évnél tovább, átlagosan 4,6 évig kezelt Basedow-kóros betegek ($n=48$) között a recidíva arány ugyanolyan magasnak bizonyult (54%), mint a két évnél rövidebb ideig kezelt csoportban ($n=25$, 48%). A két csoport között nem volt különbség az életkor, a nemi megoszlás, a pajzsmirigy méret, göbösség és a TRAK érték vonatkozásában. Betegeink közül 43 csak tireosztatikumot kapott, 30

pedig kombinált kezelésben részesült. A kombinált kezelésben részesülők ritkábban recidiváltak (37% vs. 63%, $p < 0,001$). Propycillel kezelt beteg viszonylag kevés volt (16 beteg), a Metothyrin és a Propycil kezelés eredménye a recidíva vonatkozásában nem különbözött ($p=0,09$). A pajzsmirigy göbössége nem volt hatással a hyperthyreosis kiújulására ($p=0,38$), a pajzsmirigy mérete azonban egyértelmű befolyással bírt, a nagy strúma az irodalmi adatokkal egyezően növelte a recidíva esélyét ($p=0,009$). A tireosztatisztikus kezelés felfüggesztésekor 49 betegnél történt TRAK meghatározás. A TRAK érték vonatkozásában a recidiváló és nem recidiváló csoport nem különbözött ($p=0,18$), a perzisztáló hyperthyreosis csoportban azonban a TRAK emelkedett volt. A súlyos, kezelést igénylő endokrin ophthalmopathiás betegek (6 beteg) valamennyien recidiváltak vagy perzisztáltak a betegségük. Társuló autoimmun betegség (egy Addison-kór, egy SLE és két 1. típusú diabetes mellitus) szintén recidívát eredményezett. Hat betegnél észleltünk a kezelés elején Metothyrin allergiát, közülük ötnél relapszus alakult ki. A hyperthyreosis a betegek 32%-ában 3 hónapon belül, 82%-ában egy éven belül recidivált, a medián recidíva idő 6 hónap volt. A recidíva esélyét növelő, valamint nem befolyásoló tényezőket az **2. táblázat**ban foglaltuk össze.

2. táblázat Basedow-kórban a hyperthyreosis recidíva előrejelzése céljából vizsgált tényezők

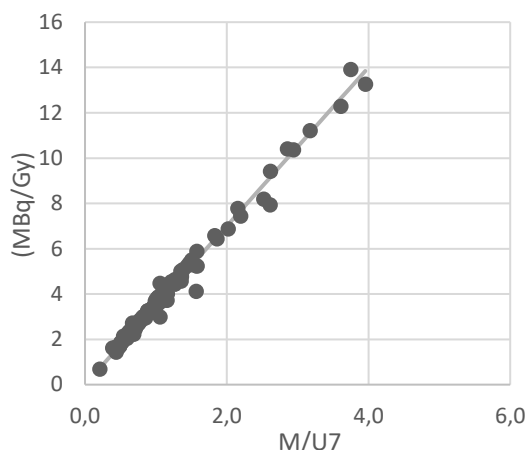
Recidíva esélyét fokozza	Recidíva esélyét nem befolyásolja
40 évnél fiatalabb életkor	Nem
Nagy strúma	Pajzsmirigy göbössége
Tireosztatisztikus kezelés módja	Kezelés ideje 2 éven túl
Pozitív TRAK	Negatív TRAK
Társuló autoimmun betegség	
Endokrin orbitopathia	
Metothyrin allergia	

2.4.2. A PAJZSMIRIGY TÖMEG HATÁSA A RADIOJÓD KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁRA

A tömeg szerint alkotott csoportok nem különböztek a jódfelvételben és a biológiai felezési időben. A jódfelvétel kinetikája azonban nagy egyéni variabilitást mutatott, az effektív felezési idő $5 \pm 1,2$ (2-7 nap) volt. Az átlagos radiojód dózis 315 ± 233 (50-1390) MBq volt. Bockisch és mtsai közleményével egyezően szoros korrelációt találtunk az aktivitás/dózis, és a tömeg/7 napos felvételi érték között ($r=0,99$) (**1. ábra**).

A vizsgálat megerősíti, hogy az egyetlen késői mérés teljes mértékben helyettesíteni tudja a 24 órás felvétel és az effektív felezési idő mérését.

A normális méretű és mérsékelten nagyobb pajzsmiriggyel bíró betegek esetén a hyperthyreosis megszűnt 48/59 (81%) esetben. Euthyreosist 37 betegnél (62%) sikerült elérni, hypothyreosist 11 esetben (19%) észleltünk. A két csoport között nem volt különbség. Ugyanakkor, ha 70 Gy elnyelt dózist alkalmaztunk a nagy golyvákra is, a 6 hónapos sikerarány 9/17-re (57%, $p < 0,05$) csökkent. (3A csoport). A betegek 24%-a vált hypothyreoiddá (4/17). Ha az elnyelt dózist a nagy golyvák esetében 80-100 Gy-re emeltük, a hyperthyreosis megszűnését a betegek 72%-ban észleltünk (3B csoport), a kis, közepes és nagy pajzsmirigyű betegek kezelésének eredményessége között megszűnt a szignifikáns különbség. A módosított dózisszámolással az egész betegcsoportra számított 6 hónapos sikerarány 78% volt, a hypothyreosis arány pedig 24% (88 beteg). Egy évvel a radiojód kezelés után nem volt szignifikáns különbség a csoportok között.



1. **ábra** Az aktivitás/dózis, és a tömeg/7 napos felvételi érték összefüggése ($r=0,99$),

$$k = 3.50 \frac{\text{MBq}}{\text{g} \cdot \% \cdot \text{Gy}} \left(= 0.946 \frac{\mu\text{Ci}}{\text{g} \cdot \% \cdot \text{rad}} \right)$$

2.5. MEGBESZÉLÉS

2.5.1. A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSÁNAK ELŐREJELZÉSE TARTÓS TIREOSZTATIKUS KEZELÉS UTÁN

A retrospektív vizsgálatban a Basedow-kór által okozott hyperthyreosis 2 évet meghaladó tireosztatikussal kezelése nem csökkentette a recidíva valószínűségét a gyógyszeres kezelés elhagyása után. A recidíva vonatkozásában rizikó tényezőnek bizonyult a 40 évnél fiatalabb életkor a betegség kezdetén, a nagy strúma, a pozitív TRAK titer, a társuló autoimmun betegség, az endokrin orbitopathia és a Metothyrin allergia. Ritkábban recidiváltak a kombinált (tireosztatikum és L-thyroxin) kezelésben részesülő betegek. Nem befolyásolta a betegség kiújulását a nem, a pajzsmirigy göbössége és a negatív TRAK titer. A több éves tireosztatikussal kezelés ugyanakkor biztonságosnak bizonyult.

A nagy strúma és a pozitív TRAK érték prediktív szerepe az irodalomban általánosan elfogadott, számos tanulmányban szerepet játszott a fiatal kor és a társuló autoimmun betegség is a recidíva hajlam növelésében. Bár egyes tanulmányokban a nagyobb tireosztatikum dózis L-thyroxinnal való kombinálása (block-replace regimen) jobb remissziós arányt eredményezett, a hosszabb távú követés során nem volt különbség a recidíva arányban, a mellékhatások azonban gyakoribbak voltak a nagyobb tireosztatikum dózis esetén. Ezért a szerzők a dózistitralás útján megállapított minimális thionamid adagot javasolják. Nehezen értékelhető a recidíva hajlam vonatkozásában a Metothyrin allergia szerepe. Egyrészt lehet az immunregulációs zavar manifesztációja, hasonlóan a társuló egyéb autoimmun betegségekhez. Másrészt figyelembe kell venni, hogy ezek a betegek a későbbiekben Propycilt kaptak, így elképzelhető, hogy a Propycil kevésbé hatékony a recidíva megelőzésében, mint a Metothyrin. Az új, rekombináns humán TSH receptort alkalmazó TRAK assay a recidíva vonatkozásában a korábbi módszerhez viszonyítva nem nyújtott újat. A vizsgálat pozitív prediktív értéke nagyon jó (pozitív TRAK esetén a recidíva nagy valószínűségű), negatív prediktív értéke azonban kicsi és nem használható a recidíva kizárására. A recidíva a gyógyszeres kezelés elhagyását követően korán, átlagosan fél év múlva következik be, ami arra utal, hogy az autoimmun reakciót eredményező immunregulációs zavar a recidiváló betegek csoportjában a

több éves tireosztatisztikus kezelés során is fennmarad. Illúzió azt hinnünk, hogy minél tovább adjuk a gyógyszert, annál gyakrabban számíthatunk a Basedow-kór végleges gyógyulására.

2.5.2. AZ ALACSONY DÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉS EREDMÉNYESSÉGE A PAJZSMIRIGY TÖMEG FÜGGVÉNYÉBEN

A Basedow-kór radiojód kezelésének bevezetése után több mint fél évszázaddal az alkalmazott dózist illetően továbbra is ellentmondás van az irodalomban. Egy német multicentrikus tanulmányban alacsony sikerarányról számoltak be 100 Gy elnyelt dózis alkalmazásával 107 beteg esetében: mindössze a betegek 58%-a lett euthyreoid, vagy hypothyreoid. Jelen vizsgálatunkban normál és mérsékeltén nagyobb pajzsmirigy tömeg esetén a betegek 81%-ban megszűnt a hyperthyreosis 70 Gy elnyelt dózis alkalmazásával, és hasonló eredményt sikerült elérni az elnyelt dózis emelésével (80-100 Gy a tömegtől függően) a nagy golyvák esetében is. Ez alapján nem tudjuk megerősíteni Peters és mtsai ajánlását, akik az elnyelt dózis 200 Gy-re való emelése mellett foglaltak állást, a pajzsmirigy tömegétől és a premedikációtól függetlenül. A jelen vizsgálatban a 6 hónapos hypothyreosis arány 24% volt, míg 200 Gy alkalmazásával a várható arány 43% lenne. Egy korábbi, kis esetszámú vizsgálatban 18 beteg esetében értékelték a pajzsmirigy tömeg hatását a kezelés eredményességére. A vizsgálat azt mutatta, hogy a nagyobb pajzsmirigy grammonként több radiojódot igényel, mint a kisebb méretű. Eredményeink megerősítik a terápiás hatás és a pajzsmirigy tömeg közötti egyértelmű összefüggést, 50 g-t meghaladó pajzsmirigy méret esetén 70 Gy elnyelt dózis elégtelennek tűnik a hyperthyreosis rövid távú megszüntetésére. Ez alapján szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy a pajzsmirigy tömeg és az optimális radiojód aktivitás között az összefüggés nagy golyva esetén nem lineáris. Az adatok értékelésével azt találtuk, hogy egy késői méréssel megfelelő pontossággal számítható az effektív felezési idő. A dózisszámolással végzett radiojód kezelés egyik fontos előnye, hogy elkerülhetőek a szükségtelenül nagy dózisok, és ezáltal a betegek és a környezet sugárterhelése csökken. A korábbi „MBq I-131/pajzsmirigy tömeg/maximális jódfelvétel” dóziskalkuláció helyett javasoljuk: 1. a késői jódfelvételi érték meghatározását 2. nagy golyvák esetén az elnyelt dózis emelését.

3. DIAGNOSZTIKAI ÉS PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

3.1. A ^{99m}Tc-MIBI SZCINTIGRÁFIA SZEREPE A ^{99m}Tc-PERTECHNETÁT HIDEG GÖBÖK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A ^{99m}Tc-pertechnetát szcintigráfiával csökkent felvételt mutató, hideg pajzsmirigy göbökben a malignitás rizikója a jódekképződéstől függően 5-15%. A vékonytű aspirációs citológia az esetek 90-95%-ában diagnosztikus, ezáltal a fölösleges műtét az esetek 50-70%-ában elkerülhető. A vékonytű aspirációs citológia ugyanakkor nem alkalmas a follicularis adenoma és a follicularis carcinoma elkülönítésére, valamint a degeneratív göbök is adhatnak téves eredményt. Jelenleg nem érhető el olyan radiofarmakon, amely megfelelő fajlagossággal képes kimutatni a pajzsmirigy malignus daganatait. Ebben a vonatkozásban biztató eredményeket közöltek a thallium-201 (²⁰¹Tl) és a technécium-99m metoxi-izobutil-isonitril (^{99m}Tc-MIBI) szcintigráfiával, bár a differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek száma alacsony volt. Más klinikai vizsgálatok az egész test MIBI szcintigráfia diagnosztikus hasznát erősítették meg a differenciált pajzsmirigyrák (DTC) áttéteinek kimutatásában. A primer tumor vonatkozásában azonban a benignus és malignus göbök elkülönítésére nem találták megfelelőnek a módszert.

A MIBI-t 1989-ben a szívizom vizsgálatára vezették be és később észlelték, hogy számos tumorban is dúsul (tüdő, csont, mellékpajzsmirigy, agy, emlő). A MIBI egy lipofil kation komplex, amelynek felvételét befolyásolja az adott szövet vaszkularizációja, metabolikus folyamatai, mitochondrium tartalma és plazma membrán potenciálja.

3.2. A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK NAGYDÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉSE UTÁN VÉGZETT SPECT/CT SZEREPE A KORAI RIZIKÓ BESOROLÁSBAN ÉS A BETEGSÉG KIMENETELÉNEK ELŐREJELZÉSÉBEN

Az elmúlt évtizedekben a differenciált pajzsmirigy rák incidenciája világszerte növekszik. Magyarországon 2014-ben a Nemzeti Rák Regiszter adatai szerint 800 új esetet diagnosztizáltak. Amíg az USA-ban az incidencia emelkedése már a 90-es évek elejétől látható volt, addig Magyarországon 2011 óta észlelhető jelentős növekedés, összességében 10 év alatt 63%-os volt a növekedés mértéke. Bár a jobb diagnosztikai módszerek korábbi és pontosabb diagnózishoz vezetnek, egyidejűleg a korai stádiumú daganatok túlkezelése is reális veszély. Ezért különösen aktuálissá vált azon magas rizikójú betegek kiválasztása, akik a műtét után további kezelést igényelnek.

A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek postoperatív ellátása és követési algoritmusai nagymértékben függ a korai rizikóklasszifikációtól. Ugyanakkor a világon különböző rizikóklasszifikációk használatosak. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság 2009-ben és 2015-ben kiadott irányelvében alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat különböztet meg. Ez a besorolási rendszer a szövettani és klinikai adatok mellett figyelmet fordít a szövettani altípusra, az érinvázió jelenlétére, illetve a postterápiás egyézttest-szcintigráfia, valamint a thyreoglobulin koncentráció értékelésére is. Az Európai Pajzsmirigy Társaság lényegesebb egyszerűbb rizikó besorolást alkalmaz, amely a patológiai beosztáson alapul. A terápiás válasz értékelésére a 2015-ös amerikai irányelvnek négy kategóriát fogalmazott meg, amely egyben jelzi a bizonytalanságot a maradék betegség megítélésében. **Kiváló a terápiás válasz, tumormentesnek** tekinthetők azok a betegek, akik negatív nyaki UH-gal, <0,2 ng/ml on-thyroxin, vagy <1 ng/ml stimulált thyreoglobulin értékkel rendelkeznek, negatív anti-thyreoglobulin titer mellett. Tumormentesnek minősültek azok a betegek is, akiknél a negatív képalkotó vizsgálatok mellett az anti-thyreoglobulin titer negatívvá vált. **Bizonytalan a terápiás válasz** negatív képalkotó vizsgálatok és 0,2-1 ng/ml közötti on-thyroxin illetve 1-10 ng/ml stimulált thyreoglobulin érték illetve nem változó vagy csökkenő anti-Tg titer esetén. **Inkomplett biokémiai választ** jelent, ha a thyreoglobulin koncentráció on-thyroxin >1 ng/ml, stimuláció esetén >10 ng/ml vagy a thyreoglobulin antitest titer emelkedő tendenciájú, egyidejűleg azonban morfológiai eltérést nem sikerült kimutatni. A **strukturális betegség** képalkotó vizsgálatokkal és/vagy cytológiával/szövettannal kimutatott tumor szövetet jelent, amely az esetek túlnyomó többségében thyreoglobulin emelkedéssel, vagy emelkedő anti-thyreoglobulin antitest titerrel társul.

A 2015-ben megjelent új amerikai irányelv T1N0M0 stádiumú betegség esetén nem javasolt rutinszerű remnant ablációt, és nem látja igazoltnak ennek szükségességét a legtöbb T2N0M0 stádiumú beteg esetén sem. A magas rizikójú vagy előrehaladott tumorstádiumú betegeknek természetesen továbbra is elfogadott a maradék pajzsmirigy szövet radiojódval történő ablációja. Az irányelv kritikái között kiemelik, hogy a radiojód kezelésnek számos előnye lehet: a korábban nem detektált maradék tumorsejtek elpusztítása, a postterápiás képalkotó vizsgálatok útján pontosabb tumorstádium meghatározás és rizikóbeosztás, valamint a könnyebb követés – a maradék normál pajzsmirigy szövet elpusztulása után a thyreoglobulin sokkal érzékenyebb

tumormarkerként szolgál. Annak ellenére, hogy a poszterápiás egésztest-szcintigráfia jelentősen megkönnyíti a beteg rizikó-klasszifikációját, ennek elvégzése nem rutinszerű a nagy dózisu radiojód kezelést végző centrumokban. Még kevesebb intézménynek van lehetősége poszterápiás SPECT/CT végzésére.

A SPECT/CT (single photon emission/computed tomography) számos előnnyel rendelkezik a rutinszerűen végzett egésztest jód-131 szcintigráfiával szemben: lényegesen pontosabb a maradék betegség kiterjedésének megítélésében, lehetőséget ad a műtermékek felismerésére, a műtermékek és a metasztatikus góccok elkülönítésére. A CT-n ábrázolódnak az izotópot nem felvevő áttétek is. Összességében a SPECT/CT pontosabb stádiummeghatározást, a benignus és malignus izotópfelvevő területek jobb elkülönítését teszi lehetővé.

3.3. A THYREOGLOBULIN ÉRTÉKEK PROGNOSZTIKAI SZEREPE DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

A thyreoglobulin (Tg) a differenciált pajzsmirigyrák legfontosabb tumormarkere, szerepe egyértelmű a követés során a terápiás válasz megítélésében, a recidiva jelzésében. Alkalmazásának azonban vannak korlátai; a legfontosabb a betegek kb. 30%-ában a thyreoglobulin ellenes antitestek (aTg) jelenléte, melyek mellett a Tg általában nem mérhető, de ha mérhető is, nem értékelhető. Korábban korlátot jelentett a Tg mint tumormarker használatában az első generációs esszék alacsonyabb érzékenysége, az alsó tartományban a mérés pontatlansága is. Ezért éveken keresztül a stimulált Tg meghatározást javasolták a követés során, 9-12 hónappal az elsődleges ellátás (általában total thyreoidectomia és radiojód abláció) után elvégezték levothyroxin megvonással vagy rekombináns TSH stimulációval a Tg meghatározását. Az utóbbi időben több közlemény igazolta, hogy a második generációs Tg esszék megfelelő szenzitivitása az esetek többségében szükségtelenné teszi a stimulált Tg meghatározást. Ez tükröződik a terápiás válasz definícióiban is a legutóbbi irányelvben, amely feltünteti mind az on-thyroxin (nem stimulált), mind a stimulált Tg határértékeket, egyenértékűnek tekintve ezeket.

A műtét után a Tg értéket a maradék pajzsmirigy tömege, a maradék tumortömeg, a stimuláció módja és időtartama egyaránt meghatározza. Többen vizsgálták a stimulált Tg prognosztikai szerepét a műtét után a radiojód abláció előtt. Egy közel 4000 beteget felölelő metaanalízisben a 10 ng/ml feletti Tg pozitív prediktív értéke mindössze 47% volt, amit a szerzők a maradék normál pajzsmirigy szövetrel magyaráztak. A 15 értékelt vizsgálat heterogénnek bizonyult, az átlagos szenzitivitás 76,1%, a specificitás 85,6% volt, a ROC analízis során az AUC érték 0,84-0,89 volt.

A posztablációs nem stimulált TG diagnosztikus szerepét kevesen vizsgálták. Rosario és mtsai közepes-magas rizikójú betegekben a posztablációs nem stimulált egy éves Tg diagnosztikus szerepét értékelve 1,8 ng/ml optimális határérték mellett 72,7% szenzitivitást, 83,4% specificitást és 95,4% negatív prediktív értéket találtak a követés végén észlelt struktúrális betegség vonatkozásában.

3.4. CÉLKITŰZÉS

- Célunk volt a ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia diagnosztikus hasznának értékelése a ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbök további kivizsgálása során.
- Értékeljük a radiojód kezelést követően végzett SPECT/CT klinikai hasznát a differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő betegek korai rizikóbesorolása és a késői kimenetel előrejelzése vonatkozásában.
- Felmértük a thyreoglobulin értékek diagnosztikai és prognosztikai szerepét a DTC-ben szenvedő betegek gondozásának különböző időpontjaiban: a műtét után, közvetlenül az

első radiojód (RAI) kezelés előtt mért stimulált Tg; a RAI kezelés után 9-12 hónappal meghatározott on-thyroxin Tg; a RAI kezelés után mért legalacsonyabb és legmagasabb nem stimulált Tg esetében.

3.5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.5.1. ^{99m}Tc-MIBI SZCINTIGRÁFIÁVAL VIZSGÁLT BETEGEK KLINIKAI ADATAI

A vizsgálatban egy két éves periódus során 52, legalább egy ^{99m}Tc-pertechnetát hideg göbvel rendelkező beteg vett részt (49 nő, 3 férfi, 16-83 év, átlagéletkor: 48,4 év). A vizsgált hideg göbök száma 59 volt; egy göb 46 esetben, 2 göb 5 és 3 göb egy betegnél fordult elő. Minden betegnél UH vizsgálat, vékonytű aspirációs citológia és pajzsmirigy funkció meghatározás történt és ezek alapján műtétet javasoltunk. Valamennyi beteg euthyreoid volt. Az UH-gal mért göbméret 1,2 és 5 cm között változott. Minden esetben szövettani vizsgálat történt.

^{99m}Tc-pertechnetát szcintigráfia: 70 MBq ^{99m}Tc-pertechnetát (Sorin Biomedica) beadása után 20 perccel gamma kamera felvétel készült pinhole kollimátorral a nyak elülső felszínéről (Gamma MB 9100, Picker Corporation). A gyűjtési idő 15 perc vagy 300000 beütés volt.

^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia: A MIBI szcintigráfia a pertechnetát-tól eltérő napon történt. 400 MBq ^{99m}Tc-MIBI intravénás beadása (Cardiospect, Budapest) után 20-40 perccel ugyanolyan körülmények között történtek a felvételek, mint a ^{99m}Tc-pertechnetát szcintigráfia esetén.

A szcintigráfias képeket két független vizsgáló értékelte, a klinikai adatok és a vékonytű aspirációs citológia eredményének ismerete nélkül. A pajzsmirigy göbök ^{99m}Tc-pertechnetát/MIBI felvételét vizuális skálán értékelték és a környező normális pajzsmirigy szövet felvételéhez hasonlították. A vizuális skála a következő volt: 0 - nincs MIBI felvétel; 1 - a göb MIBI felvétele magasabb, mint a Tc felvétel, de alacsonyabb, mint a normális szövet MIBI felvétele; 2 - a MIBI felvétel a normális pajzsmirigy szövetével egyező; 3 - a göb MIBI felvétele meghaladja a normális szövetben észlelt MIBI halmozást.

3.5.2. DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK MIATT NAGY DÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉSEN ÁTESETT, SPECT/CT-VEL VIZSGÁLT BETEGEK ADATAI

A tanulmányban 323 differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő betegek adatait értékeltük az első radiojód kezelést követően. 181 beteget a Pécsi Tudományegyetemen, 142 beteget pedig a Debreceni Egyetemen vizsgáltak. A nő:férfi arány 246:77 volt, a medián életkor a diagnózis idején 46 (13-86) év. Valamennyi beteg differenciált pajzsmirigy rákban szenvedett, 249 esetben papillaris rák, 74 betegnél follicularis carcinoma volt a diagnózis. Szövettannal igazolt nyirokcsomó áttétet 95 betegnél diagnosztizáltak, távoli áttét a radiojód kezelés előtt 12 betegnél volt ismert. Thyreoglobulin antitest pozitivitást 88 esetben észleltünk. A vizsgálatot a Pécsi és a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta.

Radiojód kezelés: A betegeket az európai irányelv szerint soroltuk be rizikócsoportokba, és az igen alacsony rizikójú betegek kivételével valamennyien radiojódot kaptak. Az alacsony rizikócsoportba tartozó, 45 évnél fiatalabb, és klasszikus hisztológiájú esetekben törekedtünk 1100 MBq alkalmazására, a többi beteg pedig 3700 MBq radiojódot kapott. A betegek

előkészítése során L-thyroxin megvonást vagy rekombináns humán TSH kezelést alkalmaztunk, ez utóbbit 34 beteg kapta.

A radiojód kezelést követő képalkotás: egésztest szcintigráfia és SPECT/CT: Négy-hat nappal a radiojód kezelést követően valamennyi esetben történt planáris egésztest-szcintigráfia, valamint a nyakról és mellkasról SPECT/CT vizsgálat. Abban az esetben, ha gyanús izotópdúsulás igazolódott az egésztest szcintigráfián, a hasról és a medencéről is készültek kiegészítő SPECT/CT felvételek. Az egésztest-szcintigráfia 6 cm/min sebességű, elülső és hátsó egésztest leképezést jelentett, DHV SPECT/CT készülékkel (Medison, Budapest, Magyarország). A SPECT CT kétfejű SPECT kamerából (50 sec/frame, 64 frame) és alacsony dózisu, 16 szeletes spirál CT-ből áll (120 KrV, 50 mAs). A vizsgálathoz HEGP kollimátort használtak. CERTOP01-13044/6/1107755 minőségbiztosítási rendszert alkalmaztak, a két egyetemi centrumban egyforma protokollt használtak.

3.5.2.1. RIZIKÓ BESOROLÁS ÉS A KLASSZIFIKÁCIÓ VÁLTOZÁSA A SPECT/CT EREDMÉNYEK ALAPJÁN

A perzisztáló, vagy kiújuló betegség valószínűsége az ATA 2009-es és az ETA 2006-os irányelv szerint került értékelésre.

A SPECT/CT eredmények alapján az ATA rizikó besorolás a következőképpen változott:

- azok a betegek, akiknél csak a pajzsmirigyágyon belül volt izotópfelvétel, és nem agresszív szövettannal rendelkeztek, alacsony rizikócsoportba kerültek
- akiknél a vizsgálat maradék daganatszövetet állapított meg, magasabb rizikócsoportba sorolódtak; nyirokcsomó áttét esetén ATA közepes, távoli áttét esetén pedig magas rizikó kategóriába kerültek.
- A SPECT/CT eredmények értékelésénél két betegcsoportot képeztek:
 - 0: maradék betegség nem kimutatható ki
 - 1: reziduális tumor látható.

A betegek követése során a szérum thyreoglobulin, a thyreoglobulin ellenes antitest, a nyaki ultrahang, és szükség esetén egyéb képalkotó vizsgálatok kerültek értékelésre. A radiojód kezelés után 9-12 hónappal a vizsgálati eredmények tükrében a betegeket reklaszifikálták. **Tumormentesnek** nyilvánították azokat a betegeket, akik negatív nyaki UH-val, <0,2 ng/ml on-thyroxin, vagy <2 ng/ml stimulált thyreoglobulin értékkel rendelkeztek, negatív anti-thyreoglobulin titer mellett. Tumormentesnek minősültek azok a betegek is, akiknél a negatív képalkotó vizsgálatok mellett szignifikánsan csökkent az anti-thyreoglobulin titer. **Inkomplett biokémiai választ** állapítottak meg, ha a thyreoglobulin koncentráció mérhető volt, vagy a thyreoglobulin antitest nem csökkent, egyidejűleg azonban morfológiai eltérést nem sikerült kimutatni. A **strukturális betegség** képalkotó vizsgálatokkal kimutatott tumor szövetet jelentett, amely az esetek túlnyomó többségében thyreoglobulin emelkedéssel, vagy emelkedő anti-thyreoglobulin antitest titerrel társult.

3.5.2.2. TSH, THYREOGLOBULIN ÉS ANTI-THYREOGLOBULIN ANTITEST TITER MEGHATÁROZÁSOK

A pajzsmirigy stimuláló hormont (TSH) elektrokemilumineszcens módszerrel mérték (Elecsys, Roche, mérési tartomány 0,005-100 mU/l). A Pécsi Egyetemen a thyreoglobulin és anti-TG antitest meghatározásra szintén Elecsys assay szolgált (Roche, thyreoglobulin mérési tartomány: 0,04-500 ng/ml, aTG mérési tartomány: 10-4000 IU/ml). A Debreceni Egyetemen a thyreoglobulin meghatározást kemilumineszcens módszerrel végezték (LIAISON®-Tg DiaSorin

S.p.A., Saluggia, Olaszország, mérési tartomány: 0,2-1000 ng/ml), az anti-TG antitest meghatározásra 2014 december 1. előtt radioimmunassay szolgált (DYNTest BRAHMS diagnosztika, mérési tartomány 20-2000 U/ml), ezt követően pedig szintén az Elecsys assay-t használták (Roche, mérési tartomány 10-4000 IU/ml).

3.5.2.3. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

A statisztikai értékelést a Statistical Package for Social Sciences (SPSS Chicago, USA 22.0 verzió) programmal végezték. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőrizték. A nem normális eloszlású paraméterek esetén az adatokat medián és quartilis formájában adták meg. A rizikó klasszifikációs rendszerek diagnosztikus értékénél külön értékelték az egy éves tumor státuszt és a követés végén észlelt tumor státuszt. A követéses adatok alapján meghatározták a valódi pozitív, valódi negatív, álpozitív és álnegatív értékeket. A rizikó besorolási rendszerek közötti egyezést a Cohen kappa koefficienssel vizsgálták. A különböző rizikó besorolási rendszerek diagnosztikus értékét McNemar teszttel hasonlították össze. Az összehasonlítás során az ATA szerinti közepes és magas rizikókat kategóriákat összevonták. A betegség kimenetelét meghatározó tényezők vizsgálatához bináris logisztikus regresszió analízist használtak (backward módszer). A $p < 0,05$ értéket tekintették szignifikánsnak.

3.5.3. BETEGADATOK A THYREOGLOBULIN PROGNOZTIKAI SZEREPÉT ÉRTÉKELŐ VIZSGÁLATBAN

A PTE KK I. számú Belgyógyászati klinikán 2005. január 1. és 2018. június 30. között 542 differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő beteg ellátása történt. A thyreoglobulin prognosztikai szerepének értékeléséhez azon betegek adatait vizsgáltuk, akiknél a műtét utáni időszakban az első radiojód kezelés előtti stimulált thyreoglobulin rendelkezésre állt, az anti-TG antitest negatív volt, és legalább 9 hónap követési idővel rendelkeztek. A vizsgálatba való bevonásba feltételeit 222 beteg teljesítette. 45 beteg nem részesült radiojód kezelésben, 29 már korábban kapott kezelést, 11 betegnél nem állt rendelkezésre a postoperatív thyreoglobulin érték, 132 beteg anti-TG antitest pozitív volt, 58 beteget más intézetben követték, és 49 esetben még nem telt el elegendő idő a radiojód kezelés óta a terápiás válasz lemeréséhez.

A papillaris-follicularis arány 77/23% volt, 172 beteg papillaris, 50 follicularis carcinomában szenvedett. A diagnózis idején a medián életkor 48 év (15-91 év). A papillaris carcinomások medián 44, a follicularis carcinomában szenvedő medián 55 évesek voltak. A follicularis carcinomások szignifikánsan idősebbek voltak a PTC-vel diagnosztizáltaknál ($p < 0,001$). A nő-férfi arány 158/64, az arány nem különbözött a papillaris és follicularis carcinomások között. A T stádium vonatkozásában a papillaris carcinomás betegeket szignifikánsan korábbi stádiumban diagnosztizálták ($p = 0,039$). Papillaris carcinomában 38%, follicularisban 12% volt a nyirokcsomó metasztázis aránya az induló tumor stádium szerint ($p = 0,001$). Távoli áttétben PTC-ben a betegek 5%-a, FTC-ben 14%-a szenvedett ($p = 0,021$). A betegek 55%-ánál egy műtét, 34%-ban két műtét történt, egy radiojód kezelést kapott a betegek 72%-a, kettőt 15%-a, a legtöbb radiojód kezelés 8 volt. Külső sugárkezelésben 18 beteg részesült. A betegeket medián (kvartilis) 54 (22-97) hónapig követték.

A terápiás válasz megítélésére a 2015-ös ATA irányelv kritériumait alkalmaztuk. A követés végén tumor mentesnek bizonyult a betegek 64%-a, bizonytalan volt a terápiás válasz 13%-ban, inkomplett biokémiai választ véleményyeztünk 7%-ban, és kimutatható volt a maradék daganatos betegség 16%-ban, közülük 9 beteg elhunyt a követési idő alatt (betegség-specifikus halálozás 4,1%). A terápiára adott választ szövettani típusok és tumor stádiumok szerint értékelve nem volt

különbség a papillaris és follicularis carcinomás betegek között ($p=0,569$), de szignifikánsan rosszabb volt a kezelés eredménye T3 ($p=0,007$) és T4 ($p<0,001$) tumor stádiumban, N1 ($p<0,001$) és M1 ($p<0,001$) esetén.

TSH, Tg, anti-Tg antitest meghatározás az előző vizsgálatnál ismertetett módszerekkel történt (13. o.).

3.5.3.1. STATISZTIKAI ÉRTÉKELEÉS

A statisztikai értékelést a Statistical Package for Social Sciences (SPSS Chicago, USA 24.0 verzió) programmal végezték. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőrizték. A nem normális eloszlású paraméterek esetén az adatokat medián és quartilis formájában adták meg. A csoportok összehasonlítására Kruskal-Wallis teszt szolgált. A thyreoglobulin értékek diagnosztikus értékét ROC analízissel határozták meg. Az optimális érzékenység+fajlagosság kiválasztását Youden-statisztikával végezték. A ROC görbék összehasonlítása a MedCalc statisztikai rendszerben történt DeLong és mtsai módszere alapján. A $p<0,05$ értéket tekintették szignifikánsnak.

3.6. EREDMÉNYEK

3.6.1. PAJZSMIRIGY GÖBÖK VIZSGÁLATA ^{99m}Tc -MIBI SZCINTIGRÁFIÁVAL

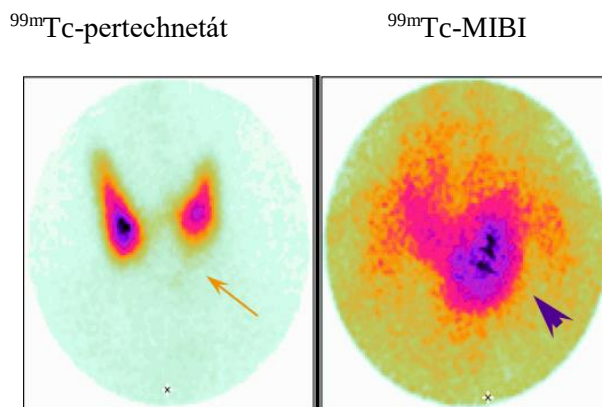
A szövettani diagnózisokat és a göbök MIBI felvételének mértékét az **3. táblázat** mutatja be.

3. táblázat ^{99m}Tc -MIBI felvétel a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg pajzsmirigy göbökben szövettani diagnózisok szerint

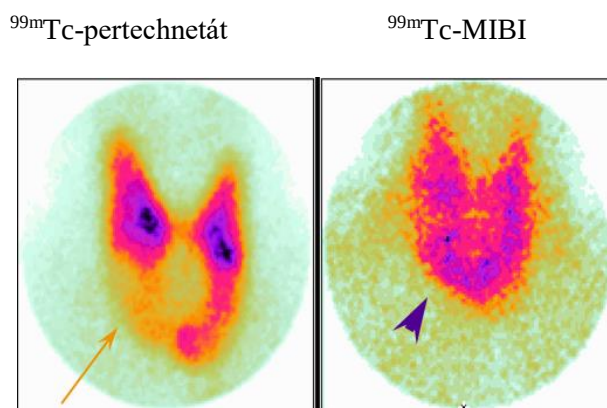
Szövettan	n	Pontszám				
		0	1	2	3	
Összes	59	5	12	19	23	
Differenciált pajzsmirigy carcinoma	12	0	0	2	10	
Medullaris carcinoma	2	0	1	0	1	
Anaplasticus carcinoma	1	0	1	0	0	
Adenoma	19	1	3	3	12	
Göbös golyva	24	4	7	13	0	
Thyreoiditis	1	0	0	1	0	

0 - nincs MIBI felvétel; 1- a göb MIBI felvétele magasabb, mint a ^{99m}Tc -pertechnetát felvétel, de alacsonyabb, mint a normális szövet MIBI felvétele; 2 - a MIBI felvétel a normális pajzsmirigy szövetével egyező; 3 – a göb MIBI felvétele meghaladja a normális szövetben észlelt MIBI halmozást

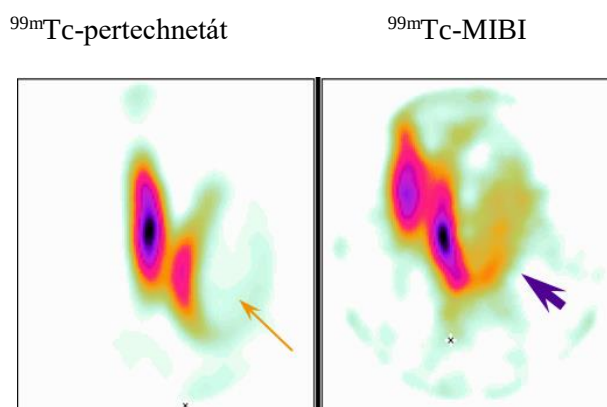
Tizenkét esetben diagnosztizáltak differenciált pajzsmirigy rákot (9 papillaris, 3 follicularis carcinoma); 10/12 esetben magas MIBI felvétel volt észlelhető (**2. ábra**). Egyetlen DTC-ben szenvedő betegnek sem volt alacsony (0-1) MIBI felvétele. Az anaplasticus carcinoma esetén a normál szövetnél alacsonyabb volt a MIBI felvétel. A két medullaris rák közül az egyik alacsony MIBI felvételt mutatott, míg a másik medullaris carcinoma forró volt a MIBI szcintigráfián. A göbös strómában talált degeneratív göbök nem mutattak fokozott MIBI felvételt, a pontszám 0-2 között változott (**3. ábra**). Follicularis adenomák esetén változatos volt a MIBI felvétel, de dominált a fokozott uptake, 12/19 adenoma forrónak bizonyult a MIBI szcintigráfián. A **4. ábrán** egy csökkent MIBI felvételű adenoma látható.



2. **ábra** 39 éves férfibeteg a bal lebeny alsó részén 6 éve növekvő, UH-n 34 mm-es göbvel jelentkezett, amely a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg göbnek bizonyult, a ^{99m}Tc -MIBI felvétel jelentősen fokozott volt (3 pontszám). A citológiai és szövettani vizsgálat egyaránt papillaris carcinomát igazolt.



3. **ábra** 55 éves nőbeteg göbös strómája 12 éve ismert. Ultrahangon a jobb lebenyben 32 mm-es göböt írtak le, amely ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hidegnek bizonyult, a ^{99m}Tc -MIBI-t pedig a normális szövettel egyenlő mértékben halmozta (2 pontszám). A citológia malignitásra gyanús volt. A szövettani diagnosis göbös strómát igazolt.



4. **ábra** 45 éves nőbeteg az utóbbi időben növekvő göböt észlelt a bal lebenyben. Ultrahangon a göb 40 mm-es, ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg és a ^{99m}Tc -MIBI-t is csökkent mértékben veszi fel (1 pontszám). A citológia jóindulatú elváltozást mutatott, a szövettani diagnosis follicularis adenoma volt.

A vékonytű aspirációs cytológia 57/59 esetben volt sikeres. Az irodami adatokkal egyezően a vékonytű aspirációs cytológia nem tudott különbséget tenni a follicularis adenoma és carcinoma között; egy follicularis carcinomát sem sikerült a műtét előtt diagnosztizálni.

A papillaris carcinomák esetén a cytológia találati aránya sokkal jobb volt, 7/9 esetben malignitást véleményezett és egy további esetben malignitásra gyanús volt a cytológiai eredmény. Az egyetlen álnegatív esetben a diagnózis thyreoiditis volt.

A **4. táblázat** foglalja össze a fokozott MIBI felvétel (3 pontszám) diagnosztikus hasznát mind a DTC kimutatása, mind a göbös golyva illetve thyreoiditis kizárása vonatkozásában. A 3 illetve 2+3 MIBI score érzékenysége a DTC kimutatásában 83 illetve 100% volt. A fokozott MIBI felvétel fajlagossága és pozitív prediktív értéke az összes benignus és malignus neoplázia kimutatásában 100-100% volt, míg a DTC diagnózisában 72 és 43%.

4. táblázat A fokozott ^{99m}Tc -MIBI felvétel (3 pontszám) diagnosztikai értéke

MIBI pontszám 3 (n=59)		
	differentiált pajzsmirigyrák	összes tumor ^a
Szenzitivitás (%)	83	68
Specificitás (%)	72	100
Pozitív prediktív érték (%)	43	100
Negatív prediktív érték (%)	94	69
Diagnosztikus pontosság (%)	75	81

MIBI: methoxyisobutyl-isonitril; a: papillaris, follicularis, medullaris, anaplasticus carcinomák és adenomák

A DTC relatív rizikója a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg és egyidejűleg fokozott MIBI felvételt mutató göbös 7,8-szor nagyobb volt. A MIBI szcintigráfia magas fajlagossággal és alacsony érzékenységgel rendelkezik a neopláziák kimutatásában.

3.6.2. A NAGYDÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉST KÖVETŐEN VÉGZETT SPECT/CT SZEREPE PAJZSMIRIGYRÁKBAN

A betegek 78,3%-ban a SCPECT/CT vizsgálat nem mutatott maradék tumort (**5. táblázat**). Hat esetben lokális reziduális daganatszövetet igazolt a vizsgálat (1,8%), 61 betegnél nyirokcsomó áttétekre derült fény (18,8%), tüdő- és csont áttéteket 13 (4%), ill. 5 (1,5%) esetben találtunk.

Az ATA szerint alacsony rizikócsoporthoz tartozó 138 betegből 91% tumormentesnek bizonyult, nyirokcsomó-, tüdő- és csontáttét 10, kettő és egy betegnél volt kimutatható. Az ATA szerinti közepes rizikócsoporthoz tartozó 159 esetből már csak 75% volt tumormentes. Nyirokcsomó áttét 35 esetben, tüdő-, csont- és egyéb áttét 8, ill. egy-egy esetben volt megállapítható. A posztterápiás SPECT/CT minden negyedik betegnél maradék betegséget igazolt a közepes rizikócsoporthoz. Az ATA szerint magas rizikócsoporthoz sorolt 26 betegből csak 18% volt tumormentes. Nyolc betegnél radiojódot nem felvevő malignus szövetre derült fény.

5. táblázat A postterápiás SPECT/CT-n észlelt áttétek megoszlása az eredeti ATA rizikócsoporthoz szerint (n=323)

ATA rizikócsoporthoz				
	alacsony (n=138)	közepes (n=159)	magas (n=26)	Összes
tumormentes	125	122	6	253
nyirokcsomó áttét	10	35	16	61
tüdő áttét	2	3	8	13
csont áttét	1	1	3	5
egyéb áttét	0	1	0	1

3.6.2.1. A RIZIKÓCSOPORTOK ÉS A KLINIKAI STÁDIUM VÁLTOZÁSA A SPECT/CT ALAPJÁN

A SPECT/CT alapján azokat a betegeket, akiknél reziduális daganatszövet volt kimutatható, magasabb rizikó kategóriába soroltuk: a nyirokcsomó metasztázis alapján közepes, inkomplett daganat eltávolítás vagy távoli áttét alapján pedig a magas rizikócsoporthoz sorolódtak át. Azok a betegek pedig, akik korábban közepes vagy magas rizikócsoporthoz tartoztak, de kóros izotópfelvétel nem ábrázolódtott a SPECT/CT-n, az alacsony kategóriába kerültek át (kivéve az agresszív szövettani típussal rendelkező betegeket) (**6.A. táblázat**).

Íly módon 20 beteg magasabb, 95 beteg pedig alacsonyabb rizikócsoporthoz került, összesen 115 beteg (36,5%) besorolása változott a rizikócsoporthoz alapján. A betegek rizikó szerinti megoszlása a SPECT/CT előtt és után szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$), a Cohen-kappa koeficiens 0,386 volt, ami csak mérsékelt fokú egyezést jelent.

A klinikai stádiumbeosztás a SPECT/CT alapján kisebb mértékben változott, hiszen a 45 év alatti betegek esetében a nyirokcsomó metasztázisok jelenléte nem befolyásolja a klinikai stádiumot. A Cohen-kappa koeficiens 0,894 volt, ugyanakkor 18 beteg magasabb klinikai stádiumba került, ezek közül 14 a IV-es stádiumba, így a IV-es stádiumú betegek száma 25,9%-al növekedett, $p < 0,001$ (**6.B. táblázat**).

6. táblázat Az ATA rizikócsoporthoz és a klinikai stádium módosulása a SPECT/CT alapján

A. ATA rizikó besorolás						
		SPECT/CT előtt				
		alacsony	közepes	magas	összes	
SPECT/CT után	alacsony	124	83	5	212	
	közepes	11	70	7	88	
	magas	3	6	14	23	
	összes	138	159	26	323	
B. Klinikai stádium						
		SPECT/CT előtt				
		I	II	III	IV	összes
SPECT/CT után	I	208	0	0	0	208
	II	1	26	0	0	27
	III	3	0	31	0	34
	IV	7	2	5	40	54
	összes	219	28	36	40	323

3.6.2.2. KÖVETÉSI ADATOK

A követés adatai 315 esetben álltak rendelkezésre, a medián követési idő 37 hónap volt (9-98 hónap). Egy beteg meghalt az első év során, és 7 beteg adatai nem voltak elérhetőek. Azok a betegek, akiknél a SPECT/CT maradék daganatot jelzett, 23 esetben újabb műtétre, 57 esetben radiojód kezelésre, 9 betegnél irradiációra és 6 betegnél sorafenib kezelésre került sor. A követés során meghatározták a szérumban thyreoglobulin és anti-TG antitest szinteket, minden esetben történt nyaki UH, szükség esetén egyéb képalkotó eljárások. A betegek státuszát a radiojód kezelés után 9-12 hónappal, ill. a követés végén értékelték (**7. táblázat**). Az egy éves kontroll során 251 beteg bizonyult tumormentesnek (79,7%). Inkomplett biokémiai válasz 20 esetben volt megállapítható (6,3%), maradék daganatos betegség pedig 44 betegnél (13,9% volt igazolható). A medián, 37 hónapos követési idő végén a betegek 85%-a tumormentesnek bizonyult, az inkomplett biokémiai válasz aránya 2,5%-ra csökkent (8 eset), míg a betegek 12,1%-a (38 beteg) perzisztáló betegségben szenvedett, közülük 7 beteg halt meg a pajzsmirigy daganat következtében.

3.6.2.3. A JELENLEG HASZNÁLT RIZIKÓBECSLÉSI MÓDSZEREK ÉS A SPECT/CT DIAGNOSZTIKUS ÉRTÉKÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Valamennyi módszer elfogadható érzékenységgel és negatív prediktív értékkel rendelkezett a differenciált pajzsmirigy rák perzisztálásának vagy kiújulásának előrejelzésében, ugyanakkor a SPECT/CT érzékenysége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ATA szerinti besorolásé, de nem különbözött szignifikánsan a többi módszertől (61 versus 77%, $p=0,021$). A legalacsonyabb fajlagossággal (47%) és diagnosztikus pontossággal (53%) az ATA szerinti besorolás rendelkezett, ez szignifikánsan rosszabb volt, mint a többi módszeré ($p<0,001$).

Az ATA szerinti besorolás módosítása a SPECT/CT alapján szignifikánsan javította a fajlagosságot (73%), és a diagnosztikus pontosságot (72%) (mindkettőre $p<0,001$). A SPECT/CT eredmény önmagában minden egyéb adat nélkül a legmagasabb specificitást (88%) és diagnosztikus pontosságot (83%) nyújtotta ($p<0,001$). A rizikóbesorolási rendszerek és a SPECT/CT klinikai hasznosságát a követési idő végén a **7.B. táblázat** tartalmazza.

A kezelés után egy évvel a betegek rizikóbesorolását újra értékelték az aktuális eredmények tükrében. A korábbi adatokat az egy éves újra besorolás adataival egészítettük ki. Az egyes módszerek érzékenységeiben nem volt szignifikáns különbség, kivéve az egy éves reklassifikációját, amely 100%-nak bizonyult. Az egyes módszerek fajlagossága azonban szignifikánsan különbözött, a legmagasabb az egy éves re-klaszifikáció esetében volt (93%, $p<0,01$). Az adatok újraértékelése a követés során kiváló diagnosztikus pontosságot is eredményezett (94%). A SPECT/CT eredmények fajlagossága és diagnosztikus pontossága szintén magas (87 és 84%), szignifikánsan jobb, mint az ATA és ETA szerinti rizikóbesorolás diagnosztikus értékei (ATA 47 és 51%, ETA 61, és 63%). Az ATA szerinti rizikóbesorolás módosítása SPECT/CT alapján szintén jobb fajlagosságot (73%) és diagnosztikus pontosságot (74%) eredményezett az eredeti ATA besoroláshoz viszonyítva ($p<0,001$). A SPECT/CT által biztosított diagnosztikus pontosság a követés végén hasonló volt az egy éves reklassifikáció eredményéhez ($p=0,59$), ugyanakkor a SPECT/CT eredmények ezt egy évvel korábban mutatták.

A különböző rizikóbesorolási módszerek diagnosztikus pontosságát betegség stádiumok szerint is értékeltük (**8. táblázat**). A SPECT/CT diagnosztikus pontossága a követés végén a I, II, III és IV-es klinikai stádiumban: 84,6, 89,3, 94,3, és 71,1% volt, ezek az értékek szignifikánsan jobbak, mint az ATA és ETA szerinti rizikóbesorolás paraméterei bármelyik betegség stádiumban.

7. táblázat A jelenleg használt rizikóbecslési módszerek és a SPECT/CT diagnosztikus értékének összehasonlítása

A. Egy évvel a radiojód kezelés után

	<i>Érzékenység</i>	<i>Fajlagosság</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Diagnosztikus pontosság</i>
ATA	76,6	47,4	27,1	88,8	53,3
ETA	70,3	62,2	32,1	89,1	63,8
ATA SPECT/CT után	65,6	73,3	38,5	89,3	71,7
SPECT/CT	60,9*	88,0**	56,5	89,8	82,5***

* A SPECT/CT érzékenysége alacsonyabb volt, mint az ATA besorolásé ($p=0.021$)

** A SPECT/CT fajlagossága magasabb volt, mint bármely egyéb klasszifikációé ($p<0.001$)

*** A SPECT/CT diagnosztikus pontossága magasabb volt, mint bármely egyéb rizikóbecslő módszeré ($p<0.001$)

B. A követés végén (medián 37 hónap, $n=315$)

	<i>Érzékenység</i>	<i>Fajlagosság</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Diagnosztikus pontosság</i>
ATA	80,4	46,5	20,4	93,3	51,4
ETA	73,9	60,6	24,3	93,1	62,5
ATA SPECT/CT után	78,3	72,9	33,0	95,1	73,7
SPECT/CT	71,7	86,6**	47,8	94,7	84,4***
egy éves reklasszifikáció	100*	93,3**	71,9	100	94,3***

PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; ATA: rizikó besorolás az Amerikai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ETA: rizikó besorolás az Európai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ATA SPECT/CT után: ATA rizikó besorolás a SPECT/CT eredmény alapján; SPECT/CT: rizikóbesorolás a SPECT/CT lelet alapján (bármely egyéb adat nélkül)

* A módszerek érzékenységében nem volt különbség, kivéve az egy éves reklasszifikációt, ami szignifikánsan magasabb volt ($p<0.01$)

** A módszerek fajlagossága különbözött, ez egy éves reklasszifikációé volt a legmagasabb ($p<0.01$), de a SPECT/CT fajlagossága is szignifikánsan jobb volt, mint az ATA és ETA rizikóbecslésé ($p<0.001$).

*** Az egy éves reklasszifikáció diagnosztikus pontossága kiváló volt, de nem volt szignifikánsan jobb, mint a SPECT/CT-é ($p=0.59$). Mindkét módszer jobb prognosztikai faktornak bizonyult, mint a rizikóbecslés az ATA, ETA és SPECT/CT-vel módosított ATA alapján ($p<0.01$).

8. táblázat A jelenleg használt rizikóbecslési módszerek, a SPECT/CT és az egy éves reklasszifikáció diagnosztikus pontosságának összehasonlítása a követés végén, klinikai betegség stádiumok szerint (medián 37 hónap, $n=315$)

	I	II	III	IV
ATA	57,5	50,0	22,9	44,7
ETA	71,5	82,1	11,4	44,7
ATA SPECT/CT után	75,2	67,9	74,3	68,4
SPECT/CT	84,6	89,3	94,3	71,1
egy éves reklasszifikáció	93,0	96,4	97,1	97,4

ATA: rizikó besorolás az Amerikai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ETA: rizikó besorolás az Európai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ATA SPECT/CT után: ATA rizikó besorolás a SPECT/CT eredmény alapján; SPECT/CT: rizikóbesorolás a SPECT/CT lelet alapján (bármely egyéb adat nélkül)

A SPECT/CT szerepét a differenciált pajzsmirigyrák kimenetelének előrejelzésében bináris logisztikus regressziós analízissel tovább elemeztük. A modellben az életkor, a TNM stádium, a klinikai stádium, a szövettan, az ATA és ETA szerinti rizikóbesorolás és a SPECT/CT

eredmények szerepeltek. Az egy éves kimenetel vonatkozásában független előrejelző tényezőnek bizonyult az életkor, a T és M stádium, és a SPECT/CT. A követés végén ugyanezeket a paramétereket vizsgálva az ETA rizikóbesorolást is független meghatározó faktornak találtuk. A legerősebb prediktor mindkét modellben a SPECT/CT volt ($p < 0,001$).

3.6.3. A THYREOGLOBULIN ÉRTÉKEK PROGNOZTIKAI SZEREPE A KÖVETÉS SORÁN

Az összes beteg vonatkozásában a medián postoperatív stimulált thyreoglobulin 15,5 ng/ml, a 9-12 hónap múlva mért érték: 0 ng/ml, a követés végén mért érték: 0 ng/ml, a legalacsonyabb: 0 ng/ml, a legmagasabb: 0,5 ng/ml volt. (9. táblázat). A TSH stimuláció 204 esetben L-thyroxin megvonással, 17 betegnél rhTSH stimulációval történt. L-thyroxin megvonás esetén a medián (kvartilis) TSH 63,7 (31,2-96,5) mIU/L volt. Az egy éves kontroll során a TSH medián 0,12 (0,02-1,54) mIU/L, a követés végén 0,41 (0,06-1,72) mIU/L értéket adott.

9. táblázat Thyreoglobulin értékek szövettani típusok (A) és tumorstádiumok szerint (B), p értékek a csoportok összehasonlítása során (Kruskal-Wallis teszt) (C)

A

	összes	PTC	FTC
Thyreoglobulin (ng/ml)	medián (kvartilisek)		
műtét után	15,5 (4,8-39,8)	14,8 (4,6-39,3)	17,3 (4,7-47,7)
9-12 hó múlva	0,0 (0-1,1)	0,1 (0-1,2)	0 (0-0,6)
követés végén	0 (0-0,6)	0 (0-0,6)	0 (0-0,6)
legalacsonyabb	0 (0-0,2)	0 (0-0,3)	0 (0-0)
legmagasabb	0,5 (0,1-4,45)	0,55 (0,2-4,3)	0,45 (0-14,6)

B

	T1	T2	T3	T4	N0	N1	M0	M1
Thyreoglobulin (ng/ml)	medián							
műtét után	12,9	13,5	14,9	71,0	11,2	25,9	13,5	638,0
9-12 hó múlva	0	0	0,1	5,7	0	1,3	0	47,7
követés végén	0	0	0	3,5	0	0,7	0	22,0
legalacsonyabb	0	0	0	1,3	0	0,2	0	15,0
legmagasabb	0,3	0,4	0,7	9,4	0,4	2,8	0,4	159,8

C

Thyreoglobulin	PTC- FTC	T1- T2	T1- T3	T1- T4	T2- T3	T2- T4	T3- T4	N0- N1	M0- M1
					p				
műtét után	0,540	0,748	0,277	0,015	0,246	0,024	0,045	<0,001	<0,001
9-12 hó múlva	0,723	0,183	0,093	0,001	0,502	0,015	0,012	<0,001	<0,001
követés végén	0,481	0,408	0,008	<0,001	0,096	0,002	0,009	<0,001	<0,001
legalacsonyabb	0,671	0,263	0,011	<0,001	0,161	0,001	0,006	<0,001	<0,001
legmagasabb	0,787	0,875	0,030	<0,001	0,045	<0,001	0,002	<0,001	<0,001

A thyreoglobulin értékek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a papillaris és follicularis tumorok között. Valamennyi időpontban mért Tg szignifikánsan magasabb volt T4, N1 és M1 kiindulási stádium esetén, a követés során mért legalacsonyabb és legmagasabb Tg már a T3 stádiumtól különbözött. Szignifikáns különbség mutatkozott valamennyi Tg értékben a

későbbi terápiás válasz függvényében is (**10. táblázat**). Feltűnő a postoperatív stimulált thyreoglobulin értékek markáns különbsége már a későbbi bizonytalan választ adó alcsoportban is.

10. táblázat Thyreoglobulin értékek a terápiás válasz függvényében (A), p értékek a csoportok összehasonlítása során (Kruskal-Wallis teszt) (B)

A

	tumormentes (0)	bizonytalan (1)	inkomplett biokémiai (2)	strukturális betegség (3)
Thyreoglobulin (ng/ml)	medián (kvartilisek)			
műtét után	9,8 (3,2-19,7)	23,0 (9,7-52,1)	45,4 (16,3-60,7)	215,0 (65,0-638,0)
9-12 hó múlva	0 (0-0)	0,5 (0-1,0)	1,7 (1,3-5,7)	21,6 (4,3-104,4)
követés végén	0 (0-0)	0,5 (0,4-0,6)	2,0 (1,4-3,0)	19,1 (7,8-117,0)
legalacsonyabb	0 (0-0)	0,1 (0-0,4)	0,9 (0,6-1,9)	10,2 (3,0-40,0)
legmagasabb	0,2 (0-0,5)	1,5 (0,6-2,4)	5,0 (2,0-8,8)	63,7 (11,4-1254,0)

B

Thyreoglobulin	0-1	0-2	0-3	1-2	1-3	2-3
	p					
műtét után	<0,001	<0,001	<0,001	0,252	<0,001	0,005
9-12 hó múlva	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	0,001
követés végén	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
legalacsonyabb	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
legmagasabb	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001

A követés végén észlelt terápiás válasz előrejelzésére ROC analízist alkalmaztunk. A különböző időpontokban mért thyreoglobulin értékek diagnosztikus hasznát a terápiás választ három módon bontva is értékeltük: összehasonlítottuk a tumormentes betegeket az összes többivel, a tumormentes+bizonytalan választ adókat az inkomplett biokémiai válasz+ strukturális betegség csoporttal, valamint a strukturális betegséget az összes többi alcsoporttal (**11. táblázat**).

A ROC analízis során mért AUC érték minden esetben jó, alkalmanként kiváló diagnosztikus értékű volt ($p < 0,001$ minden esetben). Ha a tumormentes betegek elkülönítése volt a cél, a postoperatív stimulált TG optimális cut-off értéke 20,1 ng/ml-nek adódott, amely 75,7% érzékenységet, 75,5% fajlagosságot, és 75,6% diagnosztikus pontosságot adott. Az egy éves nem stimulált TG cut-off értéke 0,45, a legalacsonyabb Tg-é $< 0,1$ ng/ml volt. Ez utóbbi esetben kiemelendő a nagyon magas, 97,8%-os fajlagosság és 97,1%-os pozitív előrejelző érték. A tumormentes betegek elkülönítésében a műtét utáni stimulált Tg ROC görbéjének diagnosztikus értéke elmaradt az egy éves és a legmagasabb Tg érték mögött ($p = 0,03$ és $p = 0,004$). Ha a tumormentes+bizonytalan választ adó betegeket állítottuk szembe az inkomplett biokémiai és strukturális választ adókkal, az egy éves, a legalacsonyabb és a legmagasabb Tg érték prognosztikai szerepe egyaránt kiváló volt, szignifikánsan jobb, mint a műtét utáni Tg értéké ($p = 0,004$, $p = 0,016$ és $p = 0,002$). A legjobb AUC értékeket a strukturális betegség elkülönítése vonatkozásában kaptuk, ezen belül is a legmagasabb a követés során mért legmagasabb nem stimulált TG diagnosztikus haszna volt. Amennyiben a követés során 7,7 ng/ml fölötti nem stimulált TG-t mértünk, 91,2% érzékenységgel, 92,2% fajlagossággal és 91,7% diagnosztikus pontossággal volt előre jelezhető a követés végén észlelt maradék daganat. A prognosztikai előny szempontjából azonban statisztikailag nem különbözött a követés során mért legalacsonyabb TG sem, melynek határértéke a strukturális betegség vonatkozásában 0,75 ng/ml volt. Ebben az

esetben is magas fajlagosságú és pozitív prediktív értékű volt (92,7, és 92,1%) a vizsgálat. A postoperatív Tg diagnosztikus haszna szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egy éves és a legmagasabb Tg értéke ($p=0,032$ és $p=0,021$). A cut-off értékek attól függően különböztek, hogy mi volt a diagnosztikus cél: a tumormentes állapot diagnosztizálása, vagy a maradék betegség megállapítása.

11. táblázat A thyreoglobulin értékek diagnosztikai haszna a terápiás válasz előrejelzésében (ROC analízis)

A. Tumormentes versus bizonytalan + inkomplett biokémiai válasz + struktúrális betegség a követés végén

thyreoglobulin	AUC	p érték	cut-off	Érz %	Fajl %	PPV%	NPV%	DP%
műtét után	0,825	<0,001	20,1	75,7	75,5	75,5	75,7	75,6
egy év múlva	0,897	<0,001	0,45	78,4	93,5	92,3	81,2	86,0
legalacsonyabb	0,868	<0,001	<0,1	74,3	97,8	97,1	79,2	86,1
legmagasabb	0,911	<0,001	0,85	86,4	82,0	82,8	85,8	84,2

B. Tumormentes + bizonytalan versus inkomplett biokémiai válasz + struktúrális betegség a követés végén

thyreoglobulin	AUC	p érték	cut-off	Érz %	Fajl %	PPV%	NPV%	DP%
műtét után	0,838	<0,001	41,2	71,4	89,0	86,7	75,7	80,2
egy év múlva	0,928	<0,001	0,85	87,8	90,9	90,6	88,2	89,4
legalacsonyabb	0,919	<0,001	0,45	85,7	96,3	95,9	87,1	91,0
legmagasabb	0,945	<0,001	3,35	85,7	92,1	91,6	86,6	88,9

C. Tumormentes + bizonytalan + inkomplett biokémiai válasz versus struktúrális betegség a követés végén

thyreoglobulin	AUC	p érték	cut-off	Érz %	Fajl %	PPV%	NPV%	DP%
műtét után	0,857	<0,001	34,6	85,3	82,7	83,1	84,9	84,0
egy év múlva	0,933	<0,001	0,85	91,2	84,9	85,8	90,6	88,1
legalacsonyabb	0,909	<0,001	0,75	85,3	92,7	92,1	86,3	89,0
legmagasabb	0,958	<0,001	7,7	91,2	92,2	92,1	91,3	91,7

AUC: area under the curve; PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; DP: diagnosztikus pontosság

A gyakorlat számára könnyebben alkalmazhatóvá téve a Tg értékekből nyert információt, a **12. táblázatban** feltüntettük a ROC analízissel meghatározott optimális cut-off értékek esetén a relatív kockázatot a struktúrális betegség vonatkozásában.

12. táblázat Relatív kockázat a ROC analízissel meghatározott cut-off értékek alapján a struktúrális betegség előrejelzésében

thyreoglobulin	cut-off érték (ng/ml)	relatív kockázat (RR)
műtét után	34,6	15,87
egy év múlva	0,85	28,53
legalacsonyabb	0,75	25,18
legmagasabb	7,7	30,26

Ha a műtét utáni stimulált Tg > 34,6 ng/ml, 15,87-szer nagyobb a kockázata annak, hogy a követés végén a beteg maradék daganattal fog rendelkezni, mintha a Tg érték <34,6 ng/ml. Ha egy évvel a kezelés után az on-thyroxin Tg nem csökken 0,85 ng/ml alá, ez 28,53-szoros kockázatot jelent a későbbi maradék tumor vonatkozásában. Ha a nem stimulált Tg a követés során nem csökken 0,75 ng/ml alá vagy 7,7 ng/ml fölé emelkedik, a relatív kockázat 25,18 illetve 30,26. A ROC görbe alapján valamennyi Tg értékhez kiszámítható a relatív kockázat, például a műtét utáni Tg 15 ng/ml határértéke esetén az RR:7,41 a strukturális betegség vonatkozásában.

A Tg értékek mellett vizsgáltuk a Tg/TSH hányados lehetséges prognosztikai szerepét is. A Tg/TSH hányados ROC görbe AUC értékét a stimulált Tg értékével összehasonlítva (a strukturális betegség vonatkozásában) alacsonyabb értéket kaptunk (AUC:0,779 versus 0,857), hasonlóan az egy éves Tg/TSH hányados is elmaradt az on-thyroxin Tg prognosztikai jelentőségétől (AUC:0,801 versus 0,933). Ez arra utal, hogy a TSH csak az egyik, és a vizsgált kérdés szempontjából nem a legdöntőbb meghatározója a Tg szintnek.

3.7. MEGBESZÉLÉS

3.7.1. A ^{99m}Tc-MIBI SZCINTIGRÁFIA DIAGNOSZTIKUS HASZNA A ^{99m}Tc-PERTECHNETÁT HIDEG GÖBÖK VIZSGÁLATBAN

A pajzsmirigy göbök legnagyobb részében a vékonytű aspirációs biopszia megfelelő diagnosztikus módszer, kivételt képeznek a follicularis neopláziák. Ha az FNA eredménye nem diagnosztikus vagy ellentmondás van a klinikai adatok és a citológiai vélemény között, további diagnosztikus lépések szükségesek. Ez szükségessé teszi olyan radiofarmakonok keresését, amelyek alkalmasabbak a DTC kimutatására.

1989-ben bevezették a ^{99m}Tc-MIBI-t a szívizom perfúzió vizsgálatára, később azonban kiderült, hogy számos tumorban is felhalmozódik. A pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak vonatkozásában ellentmondó adatok láttak napvilágot. Földes és mtsai kisszámú DTC-ben szenvedő beteget vizsgáló közlésében a MIBI halmozás nem volt jellegzetes a pajzsmirigy malignitásra. Endémiás golyvás területen végzett vizsgálatban a pozitív MIBI szcintigráfia nagyobb valószínűséggel mutatott adenomát, mint malignus tumort. Más szerzők diagnosztikus előnyt találtak a Hürtle-sejtes tumorok kimutatásában kétfázisú szcintigráfiával, ezek a tumorokat ugyanis lassú kimosódás jellemzi. A közelmúltban, kisszámú betegen végzett vizsgálatban a ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfiát hasznosnak ítélték a ^{99m}Tc-pertechentát hideg göbök preoperatív értékelésében.

A jelen vizsgálatban magas MIBI felvétel volt igazolható DTC-ben, medullaris carcinomában és follicularis adenomában, összhangban a korábbi irodalmi adatokkal. Az egyetlen anaplasticus carcinoma nem halmozta a MIBI-t. A korábbi közlések szerint a degeneratív göbök ritkán veszik fel a MIBI-t, vizsgálatunkban egyetlen ilyen eset sem volt. Másrészt a DTC sohasem volt hideg a MIBI szcintigráfián, ami szintén egyezik a korábbi vizsgálatok eredményével. A normál szövettel megegyező MIBI felvétel (2 pontszám) előfordult göbös golyvában, thyreoiditisben, adenomában és DTC-ben, ennél fogva a 2 pontszámú MIBI lelet nem használható a differenciáldiagnosztikában, csak az alacsony (0-1) vagy a magas (3) MIBI felvétel hordoz további információt. A fokozott MIBI felvétel érzékenysége a DTC kimutatásában elfogadhatóan magas (83%), a fajlagosság azonban az adenoma és a carcinoma elkülönítésében alacsony. Ha azonban beillesztjük a MIBI szcintigráfia eredményét a diagnosztikai algoritmusba, a fokozott MIBI felvétel egy ^{99m}Tc-pertechentát hideg göbben a DTC valószínűségét 7,8 szorosra emeli. Ennek különösen a follicularis carcinomák esetén lehet jelentősége, amelyek a papillaris rákkal

ellentétben nem jól diagnosztizálhatóak a vékonytű aspirációs citológia során. Az FNA a jelen vizsgálatban is pozitív volt 8/9 papillaris rákban és álnegatív valamennyi follicularis carcinomában. Ugyanakkor a MIBI felvétel fokozott volt mindhárom FTC-ban.

Összefoglalva, a ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia hatékonyan alkalmazható a ^{99m}Tc -per technetát hideg göbök további vizsgálatára. A magas MIBI felvétel jelentősen növeli a DTC valószínűségét, míg az alacsony felvétel gyakorlatilag kizárja azt. A fokozott MIBI felvétel érzékenysége és negatív prediktív értéke a DTC vonatkozásában hasznos módszernek bizonyult a FNA-val való kombinációban. A MIBI szcintigráfia azoknál a betegeknél lehet a leghasznosabb módszer, ahol a malignitás rizikója alacsony, vagy az FNA értékelhetősége korlátozott (mint a follicularis rákok).

3.7.2. A POSTTERÁPIÁS SPECT/CT, MINT PROGNOSZTIKAI MARKER DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

Vizsgálatunkban a SPECT/CT szerepét értékeltük a DTC-ben szenvedő betegek korai rizikóbeosztása és a hosszútávú betegség kimenetel előrejelzése vonatkozásában. A SPECT/CT diagnosztikus értékét összehasonlítottuk a jelenleg használt ATA és ETA rizikóklasszifikációs rendszerekkel. A jelen vizsgálat az eddigi legnagyobb betegszámot felölelő, és leghosszabb követési idővel rendelkező tanulmány a SPECT/CT értékelésében. Ez az első vizsgálat, amiben az egésztest-szcintigráfiával kombinált SPECT/CT diagnosztikus értékét az ATA és ETA beosztás paramétereivel hasonlították össze a DTC hosszú távú kimenetele vonatkozásában. A vizsgálatban a betegek 22%-ában mutatott a postterápiás SPECT/CT maradék daganatot, ami az esetek többségében váratlan lelet volt. A betegek 36%-át újra kellett csoportosítani a SPECT/CT alapján. Az esetek többségében a betegek alacsonyabb rizikócsoportba kerültek. A radiojódot nem halmozó eltérések azonosítása szintén nagyon fontos, mert a jódfeltevő képesség elvesztése azt jelenti, hogy a tumor rezisztenssé vált a radiojód kezelésre. A betegség kimenetelét értékelő prognosztikai modellekben az életkor a T, az M stádium és a SPECT/CT bizonyult független előrejelző tényezőnek. Fontos kiemelni, hogy mind az egy éves, mind a követés végi prognózisban a SPECT/CT eredménye volt a legerősebb meghatározó tényező. A SPECT/CT specificitása és diagnosztikus pontossága szignifikánsan meghaladta bármely egyéb rizikóbesorolási módszerét.

Az anti-Tg antitest pozitív esetekben a thyreoglobulin nem használható tumor markerként a követés során, ezért ezeknél a betegeknél a képalkotó módszerek jelentősége felértékelődik. A thyreoglobulin ellenes antitest pozitív betegek aránya vizsgálatunkban magas volt.

Összefoglalva, a radiojód kezelés után végzett SPECT/CT hasznos módszer a DTC-ben szenvedő betegek korai rizikóbeosztása szempontjából, és jelentősen befolyásolja a kezelési stratégiát. Az ATA és ETA rizikóbesorolási módszerek érzékenyek és magas negatív prediktív értékkel rendelkeznek, de kevésbé specifikusak a postterápiás SPECT/CT-hez viszonyítva. A jobb diagnosztikus pontosság következtében a postterápiás SPECT/CT jelentősen megkönnyíti a rizikóbesorolást, és a DTC hosszútávú ellátását, ez alapján javasolt a posztterápiás SPECT/CT beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek rizikóklasszifikációjába.

3.7.3. A THYREOGLOBULIN ÉRTÉKEK PROGNOSZTIKAI SZEREPE A DTC GONDOZÁSA SORÁN

A thyreoglobulin mint tumormarker alapvető szerepet játszik a DTC-ben szenvedő betegek gondozása során. Az új, kiváló érzékenységgel bíró második generációs Tg esszék használatával a betegek követése pontosabbá és egyszerűbbé vált.

A jelen munkában a posztoperatív, közvetlenül a radiojód abláció előtt levett stimulált Tg prognosztikai szerepét vizsgáltuk a későbbi terápiás válasz előrejelzésére és ennek diagnosztikus értékét összehasonlítottuk az egy éves és a követés során mért legalacsonyabb és legmagasabb nem stimulált Tg klinikai alkalmazhatóságával 222 beteg medián 54 hónapos követése során. A terápiás válasz megítélésére a 2015-ös ATA irányelv meghatározásait használtuk, a követés végén a betegek 64%-a volt tumormentes. A Tg értékek valamennyi időpontban jól korreláltak a kiindulási tumorstádiummal és a követés végén értékelt terápiás válasszal. Szignifikánsan magasabb Tg értékekkel rendelkezett bármely T4, N1 és M1 kiindulási stádiumú beteg; a posztoperatív Tg jelentős emelkedése már a későbbi bizonytalan választ adó csoportban is megfigyelhető volt. A Tg optimális határértékeit ROC analízis során határoztuk meg, a terápiás választ három módon bontva is értékeltük. A ROC analízis során nyert AUC érték minden esetben legalább jó ($>0,8$), számos esetben kiváló ($>0,9$) volt, a legmagasabb AUC értékkel a követés során mért legmagasabb nem stimulált Tg rendelkezett a strukturális betegség elkülönítésére (AUC=0,958). A követés során mért 7,7 ng/ml fölötti nem stimulált Tg 91,2% érzékenységgel, 92,2% fajlagossággal és 91,7% diagnosztikus pontossággal jelezte a követés végén észlelt maradék daganatot, ebben az esetben a relatív kockázat 30,26-szoros volt a 7,7 ng/ml alatti nem stimulált Tg-hoz viszonyítva. A posztoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke minden esetben elmaradt a követés során mért nem stimulált Tg értékek alkalmazhatósága mögött, míg az egy éves, a legalacsonyabb és legmagasabb Tg értékek ROC görbéje nem különbözött lényegesen egymástól. A legalacsonyabb és legmagasabb Tg legfontosabb előnyét abban látjuk, hogy egyetlen Tg mérés eredménye alapján is módosítható a beteg rizikójának megítélése.

Összefoglalva, a thyreoglobulin fontos prognosztikai marker DTC-ben, mérése javasolt a RAI kezelés előtt és a beteg követése során egyaránt. A posztoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke ugyanakkor elmarad a posztoperatív nem stimulált értékekhez viszonyítva. A követés során mért nem stimulált Tg értékek kiváló prognosztikai értékkel rendelkeznek, mind az alacsony, mind az emelkedő Tg értéknek jelentősége van.

4. A FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMETRIÁVAL MÉRT KORTIZOL PROGNOSZTIKAI SZEREPE KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEKBEN

4.1. A MELLÉKVESE MŰKÖDÉS VÁLTOZÁSA KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEKBEN

A mellékvesekéreg működés és a stressz közötti szoros kapcsolatot először 1923-ban Scott és mtsai írták le, később pedig részletesen Sellye vizsgálta 1936-ban. Azóta általánosan elfogadott, hogy a stressz magas kortizol szinttel jár. Bevezették a relatív mellékvesekéreg elégtelenség fogalmát, amelyet elsősorban a kritikus állapotú betegekre alkalmaztak. A relatív mellékvese kéreg elégtelenség diagnosztikai kritériuma legalább 250 nmol/l szérumszintű össz kortizol szint emelkedés volt 250 ug ACTH hatására. Számos, szeptikus sokkban szenvedő betegeket vizsgáló közleményben nem sikerült összefüggést kimutatni a szérumszintű össz kortizol szint és a mortalitás között. Mások ugyanakkor azt találták, hogy a magas össz kortizol szint magasabb halálozási aránnyal járt.

A keringő kortizol 80-90%-a a corticosteroid binding globulin-hoz (CBG) kötve kering. Kritikusan súlyos állapotú betegekből a magas citokin szintek és az inzulin rezisztencia miatt csökken a CBG koncentráció. Fokozott kortizol termelés esetén a CBG kötőhelyei telítődhetnek, a szabad kortizol koncentráció ilyenkor exponenciálisan nő. A szabad kortizolt a gyulladásos válasz jó markerének találták szeptikus sokkban szenvedő betegekből.

Vermes és mtsai úttörő munkájukban felhívták a figyelmet arra, hogy szepszisben és trauma után csak átmeneti emelkedés figyelhető meg az ACTH szintben, később az ACTH koncentráció alacsonnyá válik. Intenzív osztályon kezelt betegek heterogén populációjában már felvételt követően alacsony ACTH értéket mértek. Boonen és mtsai új elméletet javasoltak a jelentősen és tartósan emelkedett szérumban kortizol szint magyarázatára: a csökkent kortizol lebontást. Kísérleti adatok is alátámasztják a májban és a vesében a kortizol inaktiválását végző enzimek csökkent aktivitását kritikus állapotokban.

4.1.1. KORTIZOL MEGHATÁROZÁS FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMÉTERREL

Az LCMS nagyobb analitikai specifitással rendelkezik az össz- és a szabad szérumban kortizol meghatározásában, mint az immunoassay-k, és képes pontosan mérni a szérumban kortizol szintet egyéb szteroidok, ill. metabolitok jelenlétében is. Az immunoassay-k számos analitikai nehézséggel terheltek, ilyen például a keresztreaktivitás a hasonló kémiai struktúrákkal és az antitest interferenciák (heterofil antitestek és autoantitestek). LC-MS technika alkalmazása esetén ezek az analitikai hibalehetőségek kiküszöbölhetőek és egyidejűleg több metabolit is meghatározható kis mintatérfigatból. A szabad kortizol szint LCMS-sel történő mérésének nyilvánvaló előnyei ellenére kritikus állapotú betegekben csak szórványos klinikai adatok állnak rendelkezésre.

4.2. CÉLKITŰZÉSEK

- Célunk volt egy érzékeny és specifikus HPLC-MS-alapú kortizol meghatározás kidolgozása nagy-felbontású Bruker micrOTOF tömegspektrométer használatával a szérumban össz-kortizol és szabad kortizol koncentráció meghatározására
- Az új metodika segítségével terveztük az össz- és szabad kortizol koncentrációk meghatározását kritikus állapotú betegek kevert populációjában.
- Célunk volt a kortizol koncentráció prognosztikai szerepének értékelése a ma legjobbnak tartott halálozási pontrendszerekhez (APACHE II, SAPS II) viszonyítva.

4.3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.3.1. AZ LC-MS MÓDSZERREL TÖRTÉNŐ KORTIZOL MÉRÉS VALIDÁLÁSA

A vizsgálat az etikai irányelveknek megfelelően történt, a Pécsi Tudományegyetem Intézeti Kutatás-Értékelési Bizottságának jóváhagyását követően.

A mérésekhez 292 betegtől származtak a vérminták (175 nő, 117 férfi). A nők átlag életkora 59,1 év (23-82 év) volt, a férfiaké 53,4 év (24-76 év) volt.

Az összkortizol meghatározásra szolgáló mintákat az alábbiak szerint kezeltük: 100 µL szérumban 20 µL belső standard oldatot (1,1 µmol/L) adtunk, majd 300 µL acetonitril hozzáadásával fehérje precipitációt végeztünk. Ezt követően a mintát 10 percen át centrifugáltuk (14 000g). Az autosampler csőbe 50 µL vízhez 50 µL felülúszót adtunk, melyből a HPLC oszlopba 20 µL-t injektáltunk.

Az szabad kortizol analíziséhez 500 µL szérumban ultrafiltráltunk Amicon Ultra-0.5 mL centrifuga filterrel (Merck, Hungary), melynek molekula tömeg határa 30000 Da volt. 400 µL ultrafiltrátumhoz 20 µL belső standard oldatot (0.11 µmol/L) adtunk. Az extrakciót Strata-X (60 mg) polimer alapú fordított-fázisú extrakciós töltetekkel (Phenomenex, USA) végeztük. Az

eluenst vákuum alatt szárítottuk, a rezidumot pedig 20% metanolt tartalmazó víz, 2 mmol/L ammónium-acetát és 0.05% hangyasav tartalmú oldatban visszaoldottuk. Az injektálási térfogat 20 µL volt.

Az elválasztást autosamplerrel és oszloptermosztáttal (30 °C) felszerelt Dionex Ultimate 3000 (Dionex, USA) analitikai HPLC-vel végeztük. Kinetex C8 2.6 µm, 2.1×100 mm analitikai oszlopot (Phenomenex, USA) használtunk a szeparációhoz 200 µL/perc áramlási sebességen végzett többlépéses gradiens elúcióval.

Az méréseket egy HPLC-hez kapcsolt pozitív módban üzemelő electrospray ionizációs (ESI) ionforrással felszerelt Bruker micrOTOF tömegspektrométeren végeztük. Főbb beállítások: kapilláris feszültség: 4500 V, porlasztó nyomás: 2,4 bar, szárítógáz (nitrogén) áramlási sebesség: 8 L/min és szárítási hőmérséklet: 210 °C. A 200-500 m/z között eső tömegspektrumokat gyűjtöttük.

4.3.2. KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK

A Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinika Intenzív Osztályára felvételre kerülő 69 nem szelektált beteg vizsgálatára került sor prospektív módon. A vizsgálati periódus alatt 108 beteg került felvételre az intenzív osztályra, közülük 79-et tudtunk bevonni a vizsgálatba (73%). Tíz beteg esetében a kritikus időpontokban nem állt rendelkezésre valamennyi adat, ezért őket a végső értékelésből kizártuk. 39 férfi és 30 nőbeteg vizsgáltunk, a medián életkor 74 (23-87) év volt. A betegadatokat és a felvételi diagnózisokat az **13. táblázat** foglalja össze.

A vitális paramétereket, a klinikai státuszt és a rutin laboratóriumi paramétereket folyamatosan monitorozták. A betegség súlyosságát a SAPS II. (simplified acut physiology and score 2) (234) és az APACHE II. (acute physiology and cronic health evaluation 2) pontrendszerekkel jellemeztük.

13. táblázat A betegek jellemzői és a felvételi diagnózisok

Életkor (medián) év	74.0 (60.5/79.0)
Nem (nő/férfi)	30/39
30 napos halálozás	26.1%
Gépi lélegeztetés	33.3%
Catecholamin kezelés	34.8%
APACHE II pontszám (medián)	21.0 (16.5/29.0)
SAPS II pontszám (medián)	36.0 (25.0/55.5)
Diagnózisok	
Sepsis	20
Szívelégtelenség	14
Tüdőembolia	8
Acut myocardialis infarctus	7
Légzési elégtelenség	6
Pitvarfibrilláció	3
Kamrai tachycardia	1
Teljes pitvar-kamrai block	2
Gyógyszermérgezés	3
Acut veseelégtelenség	2
Diabeteses ketoacidózis	1
Gastrointestinalis vérzés	1
Hypothermia	1

Vérmintavétel történt szabad és összkortizol meghatározásra felvételnél (0 óra), valamint a felvételt követően 6, 24, 48 és 96 órával. A további analízisből kizártuk azokat a betegeket, akik az ellátás során nagy dózisú glukokortikoid kezelésben részesültek (felvételnél 3, 6 óras mintavételénél 9, 24 óras mintavételénél 7, a 48 óras mintánál 6 eset). A glukokortikoid kezelés elsődleges indikációja a terápiára nem reagáló szepszis volt. Egy beteg sem kapott a szepszis metabolizmust befolyásoló gyógyszert. A rutin laboratóriumi paramétereket a Laboratóriumi Medicina Intézetben mérték, a szabad és az összkortizol meghatározás HPLC-vel kapcsolt nagy felbontású elektropray ionizáción alapuló (SI time of flight (TOF) tömeg spektrométerrel történt.

4.3.3. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

A statisztikai analízis az IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM Magyarország Kft. Budapest, Hungary) és az SPSS Statistics Version 22,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) szoftverekkel történt. Szignifikáns eredménynek a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el. A túlélő és nem túlélő csoportok össz- és szabad kortizol szintjeinek összehasonlítására Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. A nem-normál eloszlású mennyiségi változók közötti összefüggést Spearman korrelációval vizsgáltuk. ROC (receiver operating characteristic) analízissel határoztuk meg a kortizol szintek diagnosztikus értékét a halálozás előrejelzésében. Az optimális cut-off értéket Youden's J statisztika segítségével állapítottuk meg. Az egyes kortizol kvartilisek mortalitási rizikóját Kaplan-Meier túlélési görbékkel hasonlítottuk össze. A halálozás független determinánsainak vizsgálatát bináris logisztikus regressziós analízissel végeztük.

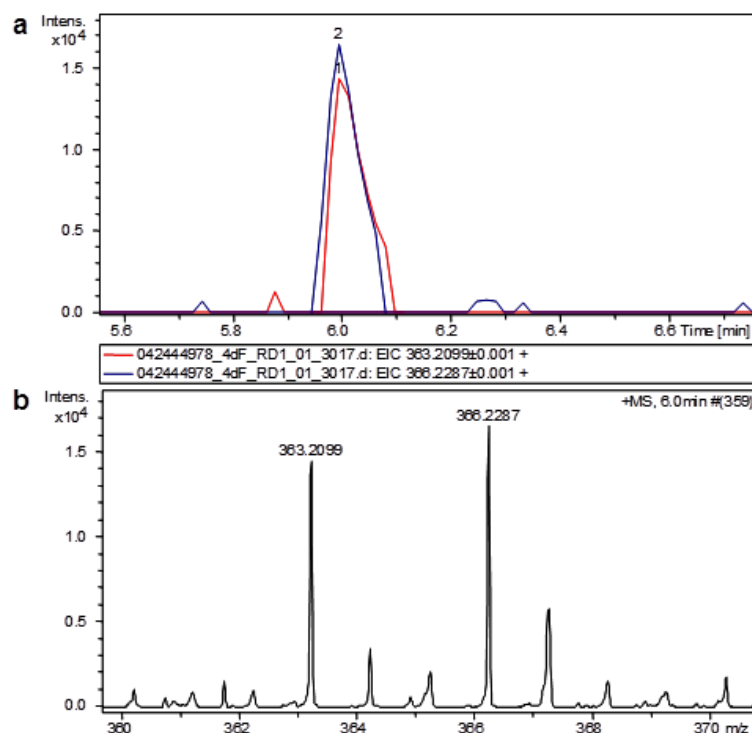
4.4. EREDMÉNYEK

4.4.1. ÚJ FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMETRIÁS MÓDSZER BEVEZETÉSE A KORTIZOL MEGHATÁROZÁSÁRA

A kortizol és a belső standard retenciósideje 6 perc ($\pm 0,1$ perc), a tömegszélesség minden mérésnél $\pm 0,001$ Da (1 mDa) volt. Az extrakciós ionkromatogram (EIC) m/z értékét a kortizol (m/z 363.2099) és a belső standard (m/z 366.2287) megfigyelt tömege alapján választottuk. A tömegek a proton addukt ionok $[M+H]^+$ tömegeinek felelnek meg (5. ábra).

Az LC-MS-sel történő kortizol mérés validálása során a feldolgozott mintákból a következő koncentráció tartományokat hoztuk létre: TC 35,6-1088 nmol/L (átlag 372 nmol/L), FC 0,5-12,4 nmol/L (átlag 3,7 nmol/L).

Az intra-assay és az inter-assay variancia meghatározásához összesen 6 minta sorozatot gyűjtöttünk a 2 assay-hez (TC és FC). Minden sorozat 10 random módon kiválasztott mintából állt. Egy tartozott az alacsony (TC < 100 nmol/L, FC < 3 nmol/L), egy a közepes (TC 100-500 nmol/L, FC 3-8 nmol/L), és egy a magas tartományba (TC > 500 nmol/L, FC > 8 nmol/L). Mindegyik anyagot 20 alkalommal mértük le. Az inter-assay varianciát a megfelelő anyagok egymást követő napokon történő 6 alkalommal megismételt mérésével határoztuk meg. Az átlag intra-assay variancia 4,7%, az átlag inter-assay variancia pedig 6,6% volt.



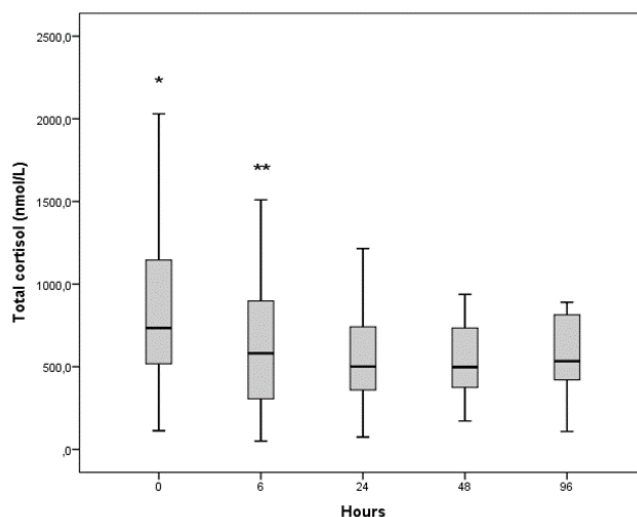
5. **ábra** Szabad kortizol minta extrakciós ion kromatogramja (A) és tömegspektruma (B). Az 1. csúcs (piros) a kortizolt, a 2. csúcs (kék) a belső standardot jelöli. A mért szabad kortizol koncentráció 12,1 nmol/L volt.

A módszer kimutathatósági (LOD) és kvantifikálhatósági határát (LOQ) a szérum minták PBS-sel történő hígításával határoztuk meg, LOD esetén háromszoros, LOQ esetén pedig tízszeres átlag jel-zaj arány eléréséig hígítva a mintákat. A LOD és LOQ értékeket a megfelelő anyagok 10 ismételt analízisének eredménye alapján állapítottuk meg. LOD és LOQ értékek az FC mintáknál a következők voltak: LOD 140 pmol/L, CV 8,9%, LOQ 440 pmol/L, CV 6,6%. Az összkortizol mérések során a LOD 9 nmol/L, CV 7,8%, LOQ 12,5 nmol/L, CV 6,5%-nak bizonyult. A mérés linearitási tartománya 400 pmol/L-4000 nmol/L névleges koncentrációk között volt.

4.4.2. ÖSSZ- ÉS SZABAD KORTIZOL MÉRÉS KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK ESETÉN

Méréseink során a total kortizol koncentráció 49,9 és 8797,8 nmol/L (referencia tartomány: 138-690 nmol/L, medián: 583,5 nmol/L, interquartilisek: 381,5 és 855,8 nmol/L), a szabad kortizol szint 0,4 és 759,9 nmol/L (referencia tartomány: 1-8 nmol/L, median: 13,4 nmol/L, interquartilisek: 4,3 és 60,1 nmol/L) között változott. A maximális emelkedés TC esetén a referencia tartomány felső határértékének (ULN) 13-szorosa, FC esetén pedig annak 95-szöröse volt. A TC és FC értékek szignifikánsan korreláltak egymással (Spearman korreláció $p < 0,001$, $R = 0,812$).

Az intenzív osztályra történő felvételnél mért összkortizol szint szignifikánsan magasabb volt a későbbi időpontokénál, és a 6 órás érték is emelkedett volt a későbbiekhez képest (6. **ábra**).

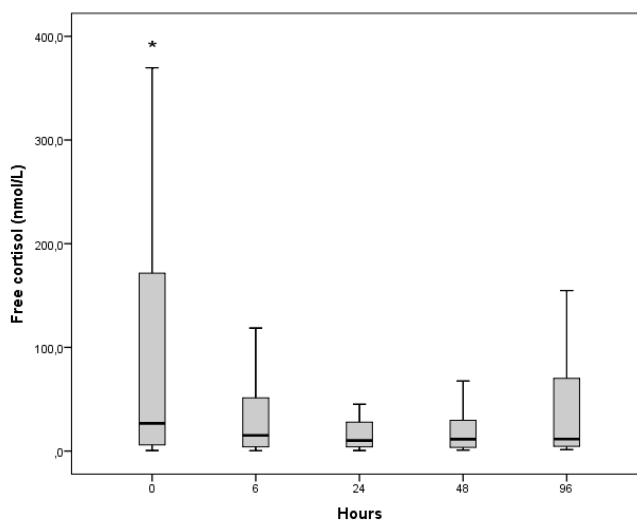


6. ábra Összkortizol koncentrációk különböző időpontokban (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum)

*A felvételnél mért összkortizol (TC0) szignifikánsan magasabb volt, mint bármely későbbi időpontban

** A felvételt követően 6 órával mért összkortizol (TC6) is szignifikánsan magasabb, mint a 24 órás érték (TC24)

A szabad kortizol szint emelkedés csak a felvételnél volt szignifikáns a többi időponthoz viszonyítva (7. ábra).

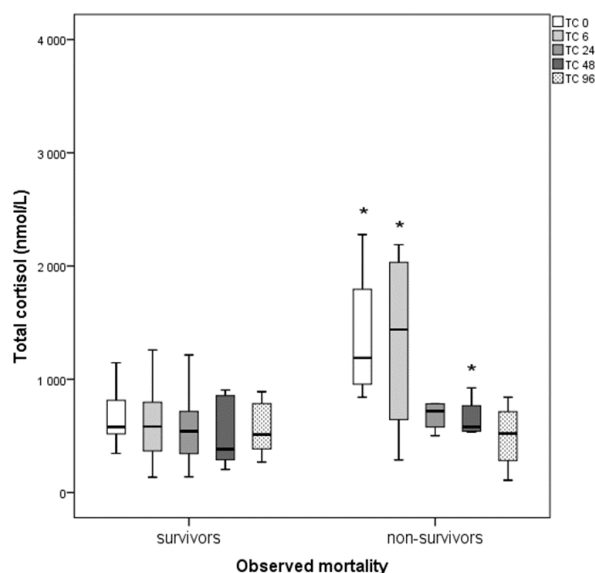


7. ábra Szabad kortizol koncentrációk időbeli változása (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum)

*A szabad kortizol (FC0) felvételnél szignifikánsan magasabb volt a későbbi értékekhez viszonyítva

4.4.2.1. A TÚLÉLŐ ÉS A NEM TÚLÉLŐ POPULÁCIÓK KORTIZOL ÉRTÉKEINEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

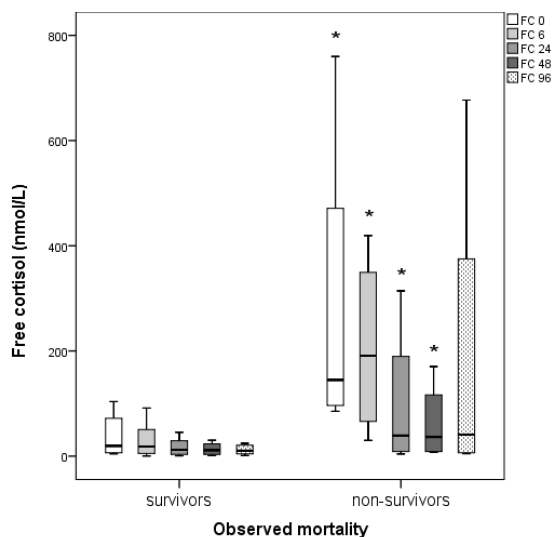
A túlélő (n=51) és a nem túlélő (n=18) (30 napos halálozás) csoportok össz- és szabad kortizol értékeit összehasonlítva, emelkedett TC értékeket figyeltünk meg a nem túlélő csoport 0, 6 és 48 órás mintáiban (**8. ábra**)



8. ábra Az összkortizol szintek (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum) időbeli változása a túlélő (n=51) és nem túlélő (n=18) betegcsoportban

* A nem túlélők összkortizol értékei szignifikánsan emelkedettek voltak a 0, 6 és 48 órás időpontokban (Mann-Whitney U-test, p értékek TC0:0,001, TC6:0,029, TC48:0,017)

Az FC értékek a felvételnél és a 6, 24 és 48 órás mintákban voltak szignifikánsan magasabbak a nem túlélő csoportban (**9. ábra**).



9. ábra Szabad kortizol szintek (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum) időbeli változása a túlélő (n=51) és nem túlélő (n=18) betegcsoportban

* A nem túlélők szabad kortizol értékei szignifikánsan emelkedettek voltak a 0, 6, 24 és 48 órás időpontokban (Mann-Whitney U-test, p értékek FC0:0,000, FC6:0,001, FC24:0,018, FC48:0,002)

Mivel az intubáció és a mesterséges lélegeztetés is okozhat kortizol szint emelkedést, és összefüggésbe hozható a rossz prognózissal, ezért a lélegeztetett és mesterséges lélegeztetésre nem szoruló betegek kortizol szintjeit is összehasonlítottuk minden időpontban. A felvételt követő mért TC szint (TC0) ($p=0,001$), a felvételt követő mért FC szint (FC0) ($p<0,001$) és a 6 órás FC szint (FC6) ($p=0,001$) szignifikánsan magasabb volt a lélegeztetett betegeknél. A halálozási ráta is szignifikánsan emelkedett volt abban az esetben, ha a betegnek szüksége volt mesterséges lélegeztetésre ($p<0,001$).

4.4.3. A KORTIZOL ÉRTÉKEK HALÁLOZÁST ELŐREJELZŐ SZEREPE

A kortizol szintek prediktív szerepét a halálozás vonatkozásában a ma legjobbnak tartott prognosztikai pontrendszerekhez (APACHE II, SAPS II) viszonyítva értékeltük.

Az intenzív osztályra történő felvételt követő (FC0) és az azt követő 6. (FC6), 24. (FC24), 48. (FC48) és 96. órában (FC96) mért szabad kortizol értékek szignifikánsan korreláltak a prognosztikai modellek által megjósolt mortalitással (**14. táblázat**). A felvételt követő (TC0) és az azt követő 6. órában (TC6) mért összkortizol szintek is korreláltak a mortalitási score-okkal, azonban a korreláció a felvételt követő 24. órában (TC24) már nem volt kimutatható (**14. táblázat**).

14. táblázat A szabad kortizol (FC) és összkortizol (TC) szintek APACHE II és SAPS II prognosztikai pontrendszerekkel való korrelációja (Spearman correlation)

	APACHE II mortalitás		SAPS II mortalitás	
	p	korrelációs koefficiens	p	korrelációs koefficiens
FC0	0,000	0,559	0,000	0,584
FC6	0,000	0,479	0,000	0,474
FC24	0,011	0,330	0,029	0,284
FC48	0,008	0,421	0,002	0,480
FC96	0,029	0,489	0,030	0,487
TC0	0,000	0,455	0,000	0,542
TC6	0,009	0,332	0,029	0,283
TC24	0,125	0,202	0,272	0,145
TC48	0,435	0,130	0,132	0,249
TC96	0,206	0,295	0,195	0,302

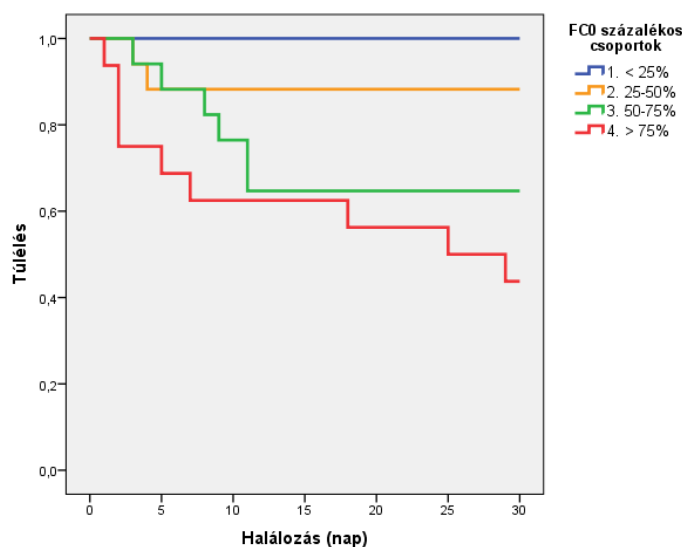
A kortizol koncentrációk diagnosztikus értékét a mortalitás előrejelzésében a továbbiakban ROC analízissel vizsgáltuk. Meghatároztuk a kortizol optimális diagnosztikus pontossággal bíró cut-off értékeit, melyet a **15. táblázat**ban tüntettünk fel. Az FC0 és TC0 értékek szenzitivitása magasabb, specificitása pedig alacsonyabb volt, mint a későbbi értékeké. Az APACHE II és SAPS II mortalitások szenzitivitása és specificitása hasonló volt az FC6, FC24 és FC48 szintek diagnosztikus értékéhez.

A túlélést Kaplan-Meier görbékkel vizsgálva a legjobb szeparációt az FC0 kvartilisek esetén kaptuk, ugyanis az alsó kvartilisbe tartozó (vagyis a felvételt követő a legalacsony szabad kortizol szinttel rendelkező) betegek mind túléltek, míg a felsőben a betegek 60% nem élte túl a betegséget (**10. ábra**).

15. táblázat A szabad kortizol (FC), összkortizol (TC) és a prognosztikai pontrendszerek (APACHE II and SAPS II mortalitás) optimális diagnosztikus pontossággal bíró határértékei a ROC analízis alapján

	AUC*	határérték	Érzékenység (%)	Fajlagosság (%)
FC 0 (nmol/L)	0,801	28,2	88,2	67,3
FC 6 (nmol/L)	0,769	51,0	62,5	87,0
FC 24 (nmol/L)	0,702	21,1	56,3	81,4
FC 48 (nmol/L)	0,847	29,7	75,0	87,1
TC 0 (nmol/L)	0,762	583,6	100,0	46,9
TC 6 (nmol/L)	0,694	886,5	57,1	82,6
APACHE II mortalitás (%)	0,814	53,4	77,8	82,4
SAPS II mortalitás (%)	0,843	54,1	66,7	88,2

* AUC: area under the curve



10. ábra A túlélést mutató Kaplan-Meier görbék a felvételtkor mért szabad kortizol kvartilisek szerint. Szabad kortizol 25%: 6,0 nmol/L, 50%: 26,7 nmol/L, 75%: 173,3 nmol/L

4.4.3.1. ÖSSZ- ÉS SZABAD KORTIZOL KONCENTRÁCIÓK A HALÁLOZÁST ELŐREJELZŐ MODELLEKBEN

A kortizol értékek igen jó prognosztikus szerepének további vizsgálatára modelleket alkottunk, melyekben a kortizol szintek mellett a nem, az életkor és a ma legjobbnak tartott mortalitási score-ok (APACHE II, SAPS II) együttesen szerepeltek. A halálozást jelző pontrendszerek mellett a 6, 24 és 48 órás szabad kortizol értékek bizonyultak a halálozás független meghatározóinak. A modellek önmagukban is magas szenzitivitással és specificitással rendelkeztek a halálozás tekintetében. Azon túl, hogy a kortizol prediktív szerepe hasonlóan jelentős, mint a klinikai pontrendszereké, fontos szempont, hogy a mortalitási score-ok meghatározásához 12 illetve 17 paraméterre is szükség van, ezzel szemben a kortizol egyetlen paraméter.

Az intubáció és mesterséges lélegeztetés valamint a magas kortizol szint ok-okozati viszonyát nehéz megítélni. A kérdés tisztázására a lélegeztetési igényt, a mortalitási score-okat, a nemet, a

kort és a kortizol szinteket tovább vizsgáltuk bináris logisztikus regressziós modellekben. A lélegeztetési igény a mortalitás rendkívül erős determinánsának bizonyult, még a halálozási pontrendszereknél is erősebbnek. FC6, FC24 és FC48 azonban továbbra is a halálozás független meghatározói maradtak a lélegeztetés mellett is. Ezek az adatok megerősítik, hogy az intubálás és a lélegeztetés önmagában is, de legalább részben felelős a szignifikáns különbségért, amit a túlélő és a nem túlélő csoportok kortizol szintjei között megfigyelhetünk.

4.5. MEGBESZÉLÉS

4.5.1. FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMETRIÁS MÓDSZER KIDOLGOZÁSA A KORTIZOL MEGHATÁROZÁSÁRA

A tömegspektrometriás mérések kivitelezésére általában triple-quadrupole tömegspektrométereket használnak, melyek előnye, hogy képesek az analitot fragmentálni, és szignifikáns fragmentációs mintázatot biztosítani. A módszer a mennyiségi meghatározáshoz az anya tömeg mérése helyett a fragmentationok csúcsait integrálja.

A HPLC-MS módszer validálása során elsőként a LOD és LOQ értékeket határoztuk meg. A LOQ értékek (FC: 440 pmol/L, TC: 12,5 nmol/L) jóval a fiziológiás állapot során megfigyelhető tartomány (FC: 1-8 nmol/L, TC: 100-800 nmol/L) alatt voltak. TC értékek esetén azonban sokkal magasabbnak bizonyultak. Ennek oka, hogy a TC koncentráció tartománya viszonylag nagy, bőven a tömegspektrometria szenzitivitásán belül van, ezért nem volt szükség SPE alkalmazására a minták koncentrálásához. Ehelyett, elegendő volt egy egyszerű acetonitriles fehérjeprecipitáció.

A mintáink koncentráció átlaga némileg magasabb (TC 372 nmol/L, FC 3,7 nmol/L) volt, mint az irodalomban fellelhető értékek (TC <300 nmol/L, FC and SC <3 nmol/L). Ez azért lehet, mert a mintavételeket a reggeli órákban végeztük.

4.5.2. A KORTIZOL HASZNOS PROGNOSZTIKAI MARKER KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEKBEN

Ebben a prospektív, követéses vizsgálatban össz- és szabad kortizol szinteket határoztunk meg LC-MS módszerrel kritikus állapotú betegek szérumban. Rendkívül széles kortizol koncentráció tartományt figyeltünk meg, mely a referencia tartomány felső határát (ULN) összkortizol esetében 13-szorosan, szabad kortizol esetében pedig 95-szörösen haladta meg. Mind az össz-, mind a szabad kortizol értékek emelkedettek voltak az intenzív osztályra történő felvételkor a későbbi időpontokhoz képest. A 2 napon belül mért szabad kortizol és a 6 órán belül mért összkortizol értékek jól korreláltak a halálozással. A magasabb kortizol szinttel rendelkező betegek halálozási rizikója is magasabb volt. A mesterséges lélegeztetés szükségessége részben felelős lehet a magasabb kortizol szintért a nem túlélő csoportban. A kortizol koncentráció diagnosztikus értéke a halálozás megítélésében hasonló volt a rutinszerűen használt klinikai halálozási pontrendszerekéhez (APACHE II, SAPS II). A FC6, FC24 és FC48 prediktív modellekben a halálozás független determinánsainak bizonyultak még úgy is, ha a kor és nem mellett a modellekben a mortalitási score-ok is szerepeltek. A kortizol értékek önálló paraméterek, és az általuk a prognózisról nyújtott információ hasonló a komplex, 12 illetve 17 paramétert magában foglaló halálozási score-okéhoz.

A kritikus állapotba adott kortizol válasz arányosnak tűnik a betegség súlyosságával. Feltételezhető, hogy a stressz-válasz az életet veszélyeztető állapotnak megfelelően maximális. Nem tisztázott, hogy vajon a kortizol szint tovább növelhető-e ACTH stimuláció révén. A kritikus

állapot kortizol homeosztázisának új elmélete alapján, az ACTH nem emelkedett, inkább szuprimált a magas kortizol szint miatt. Lehetséges, hogy az ACTH stimulációs teszt nem eredményez szignifikáns kortizol emelkedést azokban a betegekben, akiknek már eleve magas kortizol értékeik vannak. Őket tekintik relatív mellékvese elégtelenségben szenvedő betegeknek. A megnövekedett kortizol termelés is vitatott. A kortizol szint emelkedés elsődleges okának a glukokortikoidok csökkent metabolizmusát tartják. A mi eredményeink nem támasztják alá a relatív mellékvese elégtelenség létezését, és szerepét a kritikus állapotú betegek rossz prognózisában. További vizsgálatok szükségesek terápia refrakter szeptikus sokkban szenvedő betegekben, akiknél a nagy dózisú hydrocortison kezelés ma rutin eljárás.

Összefoglalva, az általunk alkalmazott ESI-TOF pontos tömeg meghatározáson alapuló HPLC-MS módszer valódi alternatív technikának bizonyult az elterjedt MS assay mellett, és a módszer kivitelezése is kevésbé bonyolult.

Az LC-MS módszerrel mért össz- és szabad kortizol szintek egyaránt hasznos prognosztikai markernek kritikus állapotú betegekben bizonyultak. A magas kortizol értékkel rendelkező betegek halálozási rizikója is magasabb volt. A szabad kortizol előnye az összkortizolhoz képest, hogy az intenzív osztályos felvételt követő első 2 napban előrejelzi a halálozást. A 6, 24 és 48 órás szabad kortizol értékek prognosztikus modellekben a halálozás független prediktorának bizonyultak abban az esetben is, ha a modellek tartalmazták a SAPS II és APACHE II halálozási pontrendszereket. Az intenzív ellátást igénylő állapotra adott kortizol válasz valószínűleg jól tükrözi a betegség súlyosságát.

5. A POSTTRAUMÁS HYPOPHYSISELÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁNAK ELŐREJELZÉSE

5.1. POSTTRAUMÁS HYPOPHYSISELÉGTELENSÉG

A traumás agysérülés (traumatic brain injury, TBI) jelentős közegészségügyi probléma, átlagos incidenciája 235/10 000, a fiatal felnőttek között a vezető halálok, és a súlyos egészségkárosodás elsődleges oka.

Bár a koponyatrauma következtében kialakuló hypopituitarismusról az első közlés 1918-ból származik, sokáig úgy gondolták, hogy trauma ritkán áll a hypophysis működészavar hátterében. 2000-ben Benvenga és mtsai vetették fel ismét a koponyatrauma és a hypophysis elégtelenség közötti kapcsolatot, amelyet azóta számos közlemény megerősített. A pathomechanizmust illetően azonban máig sem teljes a tudásunk. Az agyalapi mirigy speciális anatómiája felvetette a vérrellátás zavarának lehetőségét, amit az első kórbonctani vizsgálatok is megerősítettek. Később felmerült az oxigén hiány és emelkedett intracranialis nyomás következtében felszabaduló gyulladásos mediátorok és szabad gyökök károsító szerepe.

Az elmúlt évtizedekben számos közlemény megerősítette a posttraumás hypophysis elégtelenség gyakori kialakulását, amely a közepes és súlyos koponyatraumát elszenvedett betegek vezető hosszútávú szövődménye. Egy 2001-ben publikált 1137 beteget 19 vizsgálatból értékelő meta-analízis az átlagos prevalenciát 27,5%-nak találta. A legújabb meta-analízis már 66 közleményt tudott értékelni 5386 beteggel. Az eredmény hasonló, 30%-os prevalencia volt.

A posttraumás hypophysis elégtelenség jelentőségének értékelésében további nehézséget jelent, hogy az endokrin működészavar súlyossága dinamikusan változhat: egyes hormonhiányok átmeneti jellegűek, míg más hormonhiányok sok évvel a koponyatraumát követően alakulnak ki.

A kialakuló hormonális diszfunkciók előrejelzésére ezért számos vizsgálat törekedett, az eredmények azonban ellentmondóak. A legutóbbi meta-analízisben 3 szignifikáns előrejelző tényezőt határoztak meg az endokrin hiányállapotok vonatkozásában: az idősebb életkor, a koponyatörés, és a sérülés súlyossága voltak a prognózist előrejelző faktorok. Mivel a traumás agysérülés különböző súlyossági formái gyakoriak, a rendszeres endokrin vizsgálatok kivitelezése valamennyi koponyatraumát szenvedett beteg esetében lehetetlen, ezért kiemelt jelentőségű azon egyének azonosítása, akik a későbbiekben nagyobb eséllyel fognak hormonális funkciózavarban szenvedni.

5.2. CÉLKITŰZÉS

- a. Első vizsgálatunk célja volt a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján gondozott TBI-n átesett betegek körében a hypophysis elégtelenség előfordulásának felmérése és az ismert és potenciális rizikófaktorok szerepének értékelése a hormonális eltérések kialakulásában.
- b. Ezt követően értékeltük a felvételi klinikai, laboratóriumi és intenzív osztályon monitorozott paraméterek (folyamatos intracraniális nyomás, agyi perfúziós nyomás) lehetséges előrejelző szerepét a későbbi hormonális működészavar kialakulásában.

5.3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

5.3.1. BETEGADATOK A HOSSZÚ TÁVÚ ENDOKRIN KÖVETÉSES VIZSGÁLATBAN

Az endokrin szempontból is követett koponyasérült betegek balesete 2003 és 2013 között történt. Az agysérülés súlyosságára, a hormon leletekre, illetve az egyéb klinikai, radiológiai paraméterekre vonatkozó adatokat a PTE Idegsebészeti Klinika és az I. sz. Belgyógyászati Klinika közös elektronikus adatbázisából nyertük. Az endokrin felmérés részben az idegsebészeti gondozás részét képezte, részben a betegeknek levélben felajánlott szűrést követően történt. A követési periódus során súlyos koponya sérülést szenvedett 413 betegből mindössze 86 élte túl a balesetét, közülük 76 fő rendelkezett értékelhető endokrin teszt eredményekkel. 2007 és 2012 között 392 középsúlyos koponya sérülést szenvedett beteg közül 50 fő vett részt az endokrin szűrő programban. Traumás agysérülést (TBI) követően a hypophysis működés felmérése 126 betegnél történt meg.

Kilenc beteg volt 18 év alatti a baleset időpontjában, a legfiatalabb 11 évesen, a legidősebb páciens 89 évesen szenvedett koponyasérülést. A betegek átlag életkora a sérülés időpontjában 42,4 év volt (férfiak: 42,3 év, nők: 43,0 év, NS). Az agysérülés súlyosságát az idegsebészeti és intenzív osztályos kezelés során megállapított legsúlyosabb Glasgow Kóma Skála (GCS) érték alapján határoztuk meg. Ennek figyelembe vételével a 8 és ez alatti GCS értékkel bíró betegek a súlyos, míg a 9-12 GCS értéket elérő betegek a középsúlyos koponya sérült csoportba kerültek. Ez alapján 76 súlyos és 50 középsúlyos koponya sérült adatait elemeztük. Idegsebészeti beavatkozás 68 főnél vált szükségessé, 38 betegnél külső kamradrain behelyezés is történt, 25 esetben csak kamradrain-re volt szükség. Intenzív osztályos megfigyelés sebészeti beavatkozás nélkül mindössze 33 páciensnél volt elegendő.

A post-traumás hypophysis működési zavarhoz vezető lehetséges rizikó faktorok felmérése céljából az akut ellátás során készült CT és/vagy MR felvételek alapján a koponya sérülés típusait is rögzítettük. Primer fokális agysérülés 87 esetben történt, 39 fő diffúz agysérülést szenvedett. A

képalkotó vizsgálatok eredményei alapján a leggyakoribb sérülés típus a subduralis vérzés volt (SDH): 37 eset, ezt követte az agyállományi vérzés (ICH): 27 főnél. Az előbbi vérzések kombináltan 12 esetben fordultak elő, 16 beteg epiduralis vérzés (EDH) miatt került ellátásra, míg diffúz agysérülés (DIFF) 34 főt érintett. Koponya alapi törés 22 esetben komplikálta a képet.

Az első endokrin szűrés a koponyasérülést követően 1 hónappal, illetve 5,75 évvel (átlag: 2,0 év) történt. Az átlagos követési idő $\pm$ SD a koponya sérülés után 3,98 $\pm$ 2.54 év volt. Több vérvételi tesztre volt lehetőség 82 betegnél, átlagos endokrin követési idő esetükben 3 év volt.

Az endokrin kivizsgálás teljessége és a követés lehetősége alapján a betegeket 3 csoportra osztottuk. Az A csoport (n=44) tagjainál csak egy alkalommal történtek részletes hormonvizsgálatok (fT4, TSH, testosteron, LH, FSH, ACTH, kortizol, GH, IGF-I, prolactin). B csoportba tartozó 48 főnél az alap hormon eredmények mellett a GH és ACTH rezerv felmérésére stimulációs tesztek is történtek. A C csoportot az a 34 beteg képezte, akiknél a követés során több alkalommal is megtörtént az alap hormonszint ellenőrzése. A növekedési hormon hiány (GHD) diagnosztikájára 25 főnél inzulin tolerancia teszt (ITT), 14 esetben glucagon teszt, illetve 1 főnél arginin teszt történt. Abban a nyolc esetben, akiknél izolált GH hiány lehetősége merült fel, két GH stimulációs teszt elvégzésére volt szükség. Glucagon+arginin teszt 5 betegnél, ITT és glucagon teszt 2 főnél, egy esetben pedig ITT és arginin teszt képezte a kivizsgálást.

5.3.2. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A hormonmeghatározásokat a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézete végezte (ISO 15189 akkreditáció).

5.3.3. BETEGADATOK A KORAI KLINIKAI ÉS LABORPARAMÉTEREKET ÉRTÉKELŐ VIZSGÁLATBAN

A 10 éves követési periódus során súlyos koponya sérülést szenvedett 413 betegből (egymást követő esetek) 86 élte túl a balesetét. Közülük 76 fő rendelkezett értékelhető endokrin teszt eredményekkel, azonban csak 63 páciens klinikai felvételi paraméterei és intenzív osztályos monitoros adatai voltak elérhetők a statisztikai feldolgozás számára (**16. táblázat**).

Betegeink átlagos életkora a sérülés idején 37,5 $\pm$ 17,0 év volt, többségben férfiak voltak (82,5%). Az átlagos felvételi GCS és GCS motoros értékek 6,7 $\pm$ 2,8, illetve 3,7 $\pm$ 1,5 voltak. A leggyakoribb sérülés típus, a betegek 47,6 %-ában a közlekedési baleset volt, 13 fő szenvedett többszörös sérülést. A koponya CT felvételeket a Marshall CT klasszifikációs rendszer szerint értékeltük. Diffúz agysérülés – a fokális léziók hiánya – a betegek 33,3%-át érintette, 18 koponyasérült esetben subduralis hematoma igazolódott, ez volt a második leggyakoribb sérülés típus. Koponyatörést a vizsgált betegek fele (50,8%) szenvedett. Az intenzív osztályon töltött átlagos idő 13,8 $\pm$ 9,7 nap volt, a vizsgált súlyos koponya sérültek 61,9 %-a idegsebészeti műtétet igényelt, 87,3 %-ban kamradrain behelyezésre is szükség volt. Az első endokrin felmérés közép ideje a TBI után 1,1 év volt. Többszöri endokrin vizsgálatra 48 betegnél volt lehetőség, átlagos követési idejük 3,9 év volt.

5.3.4. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

A statisztikai elemzéseket az SPSS 22.0 és 23.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) segítségével végeztük. A bináris változók összehasonlítására az elemszámtól függően χ^2 -próbát vagy Fisher-egzakt tesztet használtunk. A folyamatos változók összehasonlítására Student-féle t-próba szolgált. Két változó összefüggésének elemzését korreláció analízissel végeztük. A

hypophysis elégtelenségre, egyszeres és többszörös hormon diszfunkciókra, illetve új hormon hiány kialakulására hajlamosító tényezők kimutatására bináris logisztikus regressziós analízis történt. Statisztikailag szignifikáns volt az eltérés $P < 0,05$ esetén.

16. táblázat A vizsgálatba bevont 63 súlyos koponya traumát szenvedett beteg adatai

	n	63
Demográfiai jellemzők	életkor (átlag $\pm$ SD)	37,5 $\pm$ 17,0 év
	nem	nő: 11 (17,5%) férfi: 52 (82,5%)
	GCS felvételtkor átlag $\pm$ SD	6,7 $\pm$ 2,8
	GCS motor score átlag $\pm$ SD	3,7 $\pm$ 1,5
	Mechanizmus	közúti baleset: 30 (47,6%)
		elesés: 18 (28,6%)
		egyéb/ismeretlen 15 (23,8%)
	Multitrauma	13 (20,6%)
	fő diagnózis/intrakraniális lézió típusa	subdurális vérzés: 18 (28,6%)
		epidurális vérzés: 11 (17,5%)
		intrakraniális vérzés: 10 (15,9%)
		diffúz: 21 (33,3%)
		egyéb/összetett: 3 (4,8%)
	koponyatörés	32 (50,8%)
	pupilla reakció	mindkettő: 29 (46,0%)
		egyik: 5 (7,9%)
		egyik sem: 21 (33,3%)
		ismeretlen: 8 (12,7%)
	Coagulopathia	29 (46,0%)
	első vércukor átlag $\pm$ SD	7,5 $\pm$ 2,3 mmol/L
	első hemoglobin átlag $\pm$ SD	124,7 $\pm$ 17,3 g/L
	első intrakraniális nyomás átlag $\pm$ SD	8,0 $\pm$ 9,9 Hgmm
	első artériás középnyomás átlag $\pm$ SD	88,7 $\pm$ 15,3 Hgmm
a kezelés és az intenzív monitorozás paraméterei	kamradrain	55 (87,3%)
	műtét	39 (61,9%)
	intenzív kezelés napjai átlag $\pm$ SD	13,8 $\pm$ 9,7
	szisztémás és/vagy központi idegrendszeri fertőzés	31 (49,2%)
	ICP>20 Hgmm	12,7 $\pm$ 15,5%
	CPP<60 Hgmm	9,4 $\pm$ 12,9%

5.4. EREDMÉNYEK

5.4.1. A HYPOPHYSISELÉGTELENSÉG PREVALENCIÁJA

Az adenohypophysis elégtelenség prevalenciája a 126 vizsgált betegben 57,1% volt. A leggyakoribb hormon hiány a GHD/GHI volt (39,7%), ezt követte a secundaer hypogonadismus előfordulása 23 %-ban. Secunder hypothyreosis és ACTH hiány a betegek 16,7 % és 10,3%-ban igazolódott. A vizsgált férfiak 28,2%-ában alakult ki secundaer hypogonadismus, ugyanakkor a nők gonad működése megtartott maradt. A hormon hiányos esetek 56,9%-ában csak egy hypophysis tengely volt érintett, 30%-ban két hormontengely, 10%-ban 3 hormontengely csökkent működése igazolódott, két betegnél pedig teljes adenohypophysis elégtelenség fejlődött ki a követési idő során. Nemcsak a GHD/GHI jelentkező izolt hormon hiányként, hanem 20 más izolt hypophysis tengely elégtelenséget is találtunk (9 TSH, 9 FSH/LH and 2 ACTH).

A több endokrin eredménnyel rendelkező 82 beteg 31,7 %-ában a követési idő során változás látszott a hormonhiányokban. Átlagosan 44 hónapos követési idő során 16 betegnél új hormonhiányok alakultak ki (GHD/GHI: 3/5, LH/FSH: 9, ACTH: 5, TSH: 2), míg 10 fő korábban igazolt hormon elégtelensége átlagosan 52 hónapos követés során rendeződött (GHI: 1, LH/FSH: 4, TSH: 4, ACTH: 1).

5.4.2. A HYPOPHYSISELÉGTELENSÉGRE HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

A posttraumás hypophysis működészavar kialakulásában szerepet játszó tényezők felmérése céljából összefüggést kerestünk a hormon hiányok és az életkor, nem, GCS érték, sérülés típus, koponyaalapi törés, kamradrain behelyezés és a műtéti beavatkozás között.

GHD és GHI kialakulása gyakoribbnak bizonyult súlyos agysérülést, kamradrain behelyezést, illetve koponyaműtétet követően (OR: 2,70, 2,58 and 3,53). A GHD gyakrabban alakult ki fokális sérüléseket követően (OR: 4,49), illetve szoros összefüggést mutatott a sebészeti beavatkozásokkal (OR: 9,33). A férfi nem hajlamosított FSH/LH elégtelenségre (OR: 9,01). A többszörös hormon hiányok kifejlődése korrelált a traumás koponyasérülés súlyosságával (OR: 2,66) és az idegsebészeti műtéttel (OR: 3,72). Hormonhiány gyakrabban igazolódott súlyos fejtraumát (OR: 3,25) és kamradrain behelyezést követően (OR: 2,52).

Bináris logisztikus regressziós modellel vizsgáltuk a hypophysis elégtelenség független meghatározóit. Külön vizsgáltuk az egyes és kombinált hormonhiányokat és a bekövetkező változásokat a követési idő során. Az első vizsgálatkor észlelt hormonhiányokat a trauma súlyossága és a sérülés fokális jellege határozta meg, később a követés végén pedig csak a trauma súlyossága volt predictor. Az új hormon hiányok kialakulásában egyik vizsgált tényező sem volt meghatározó. A többszörös hormonhiányt, a növekedési hormonhiányt és elégtelenséget, ill. a súlyos GH hiányt mind befolyásolta a műtét szükségessége. A növekedési hormon hiányos+elégtelen alcsoport összefüggést mutatott a kamradrain behelyezéssel is. Az FSH/LH, TSH és ACTH hiány kialakulását illetően nem igazolódott független rizikófaktor.

5.4.3. KORAI KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK SZEREPE A HYPOPHYSIS ELÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁBAN SÚLYOS AGYSÉRÜLÉS ESETÉN

A súlyos koponyatraumát szenvedett betegek 68,3%-nál fordult elő hypophysis működészavar, a leggyakoribb a növekedési hormon elégtelen termelése volt a betegek 50,8%-ában (GHD:11,1%, GHI:39,7%). A centrális hypogonadizmus csak a férfibetegeket érintette, 23,8%-ban. Centrális

hypothyreosis 22,2%-ban, másodlagos mellékvesekéreg elégtelenség 9,5%-ban fordult elő. 25 esetben izolált hormonhiányt mutattak a vizsgálatok (GH:16, LH, FSH:3, TSH:5, ACTH:1), két hormontengely elégtelensége 13 betegnél volt kimutatható. A GH, LH, FSH és TSH elégtelen működése 4 beteget érintett, és egy beteg teljes hypophysis elégtelenségben szenvedett.

Korai kezdetű (egy éven belüli) hypophysis elégtelenség 24 esetben volt kimutatható (38,1%). A felvételi és intenzív osztályos klinikai paraméterek és a később kifejlődő hypophysis hormon elégtelenség közötti kapcsolatot bináris regresszióval elemeztük tovább. Nem volt olyan paraméter, amelynek előrejelző szerepe igazolható lett volna. Amikor a korai és késői (egy éven belüli és egy év után) kimutatható hypophysis működészavart különválasztottuk, szignifikáns korrelációt észleltünk a korai endokrin működészavarok és a sebészeti beavatkozás szükségessége (OR 4,64), és a subduralis hematoma (OR:12) között. Késői hypophysis elégtelenség ritkábban jelentkezett közlekedési balesetet követően (OR:0,22) (**17. táblázat**).

17. **táblázat** Endokrin eltérések és a korai/késői PTH, valamint a TBI paraméterek közötti összefüggések (a szignifikáns eredményeket kiemelt betűkkel és csillaggal jelöltük)

	GH tengely OR [95%CI]	Gonad tengely OR [95%CI]	Mellékvese tengely OR [95%CI]	Pajzsmirigy tengely OR [95%CI]	Összes OR [95%CI]	Korai kezdetű PTH OR [95%CI]	Késői kezdetű PTH OR [95%CI]
Életkor	0.98 [0.95; 1.01]	1.02 [0.98; 1.05]	0.95 [0.89; 1.01]	1.00 [0.96; 1.03]	0.98 [0.95; 1.01]	1.00 [0.97; 1.04]	1.03 [0.99; 1.07]
Nem	0.77 [0.21; 2.85]	nem számítható	2.67 [0.42; 16.80]	0.30 [0.04; 2.57]	0.49 [0.13; 1.84]	2.88 [0.63; 13.22]	1.07 [0.25; 4.60]
GCS felvételkor	0.95 [0.79; 1.15]	1.02 [0.82; 1.26]	0.89 [0.62; 1.29]	0.89 [0.69; 1.15]	1.08 [0.87; 1.34]	1.01 [0.81; 1.26]	1.01 [0.81; 1.26]
GCS motor score	0.89 [0.61; 1.31]	0.83 [0.52; 1.32]	0.84 [0.47; 1.50]	0.65 [0.40; 1.05]	0.86 [0.57; 1.31]	0.72 [0.44; 1.15]	0.88 [0.56; 1.39]
Mechanizmus	0.93 [0.34; 2.59]	0.63 [0.17; 2.27]	nem számítható	0.53 [0.15; 1.85]	0.66 [0.22; 1.98]	0.46 [0.14; 1.52]	0.22 [0.06; 0.81]*
Elesés/egyéb	0.69 [0.23; 2.11]	0.71 [0.17; 3.01]	nem számítható	1.02 [0.27; 3.86]	0.65 [0.20; 2.08]	1.20 [0.32; 4.51]	2.13 [0.53; 8.45]
Multitrauma	1.73 [0.50; 6.04]	1.58 [0.41; 6.11]	2.09 [0.34; 12.91]	1.06 [0.25; 4.55]	1.72 [0.42; 7.08]	3.58 [0.80; 16.05]	0.49 [0.12; 2.01]
SDH/egyéb	1.31 [0.44; 3.92]	0.88 [0.24; 3.25]	0.47 [0.06; 4.34]	1.54 [0.44; 5.45]	1.93 [0.54; 6.86]	12.00 [2.27; 63.56]*	0.98 [0.27; 3.52]
EDH/egyéb	3.11 [0.74; 13.06]	0.67 [0.13; 3.49]	Not calculable	1.40 [0.32; 6.17]	1.30 [0.30; 5.51]	0.87 [0.17; 4.38]	6.30 [0.70; 57.07]
ICH/egyéb	0.36 [0.08; 1.52]	1.46 [0.33; 6.55]	nem számítható	1.64 [0.36; 7.38]	0.65 [0.16; 2.62]	0.42 [0.07; 2.42]	0.28 [0.05; 1.64]
Diffúz/egyéb	0.83 [0.29; 2.36]	0.66 [0.18; 2.41]	2.17 [0.40; 11.80]	0.26 [0.05; 1.31]	0.65 [0.22; 1.97]	0.44 [0.13; 1.47]	0.77 [0.24; 2.47]
koponyatörés	0.50 [0.17; 1.53]	0.40 [0.11; 1.47]	0.42 [0.06; 2.77]	0.79 [0.21; 2.98]	0.38 [0.11; 1.28]	0.34 [0.10; 1.22]	0.49 [0.14; 1.72]
pupillareakció	0.92 [0.52; 1.61]	1.01 [0.52; 1.96]	0.83 [0.34; 2.03]	1.03 [0.52; 2.04]	1.03 [0.56; 1.91]	0.78 [0.41; 1.48]	1.26 [0.66; 2.40]
koagulopátia	0.78 [0.29; 2.11]	0.70 [0.21; 2.27]	6.67 [0.73; 60.85]	0.56 [0.16; 1.90]	0.97 [0.33; 2.85]	0.32 [0.10; 1.06]	0.64 [0.20; 2.05]
első vércukor	1.19 [0.92; 1.53]	1.13 [0.88; 1.45]	0.98 [0.68; 1.43]	1.14 [0.89; 1.47]	1.03 [0.79; 1.35]	1.13 [0.86; 1.48]	0.99 [0.76; 1.28]
első hemogloblin	1.01 [0.98; 1.04]	1.00 [0.96; 1.03]	0.97 [0.93; 1.03]	1.01 [0.98; 1.05]	1.00 [0.97; 1.03]	0.97 [0.93; 1.00]	1.02 [0.98; 1.05]
első ICP	1.03 [0.97; 1.10]	1.04 [0.97; 1.11]	0.89 [0.77; 1.03]	0.99 [0.92; 1.06]	1.04 [0.97; 1.12]	1.05 [0.97; 1.14]	0.94 [0.87; 1.02]
első MABP	1.01 [0.98; 1.05]	1.00 [0.96; 1.04]	0.99 [0.93; 1.05]	0.98 [0.94; 1.02]	0.99 [0.95; 1.03]	0.99 [0.95; 1.03]	1.00 [0.97; 1.04]
kamradrain	3.60 [0.67; 19.43]	0.93 [0.17; 5.17]	nem számítható	0.84 [0.15; 4.69]	1.34 [0.29; 6.27]	0.83 [0.15; 4.58]	2.67 [0.44; 16.20]
műtét	1.81 [0.65; 5.07]	3.11 [0.78; 12.46]	0.58 [0.11; 3.16]	2.75 [0.68; 11.11]	2.07 [0.70; 6.12]	4.64 [1.31; 16.42]*	1.89 [0.59; 6.04]
ICU kezelés (nap)	0.98 [0.93; 1.03]	1.04 [0.98; 1.11]	1.02 [0.94; 1.10]	0.94 [0.86; 1.02]	0.99 [0.94; 1.05]	0.98 [0.92; 1.05]	0.96 [0.90; 1.03]
szisztémás vagy CNS fertőzés	1.38 [0.51; 3.71]	1.77 [0.55; 5.76]	2.22 [0.38; 13.12]	1.51 [0.46; 4.99]	1.28 [0.44; 3.71]	1.50 [0.47; 4.79]	0.47 [0.14; 1.52]
ICP>20 Hgmm	0.46 [0.01; 18.54]	15.46 [0.26; 907.22]	0.21 [0.00; 262.33]	1.60 [0.02; 117.22]	3.30 [0.03; 338.72]	0.99 [0.00; 264.66]	0.08 [0.00; 24.57]
CPP<60 Hgmm	3.99 [0.04; 411.92]	0.87 [0.00; 178.58]	0.03 [0.00; 526.17]	1.79 [0.01; 332.01]	96.28 [0.07; 126389.55]	148.28 [0.13; 168447.58]	1.35 [0.00; 1185.19]

PTH: posztraumás hipopituitarizmus, GCS: Glasgow Coma Scale, SDH: subdurális hematoma, EDH: epidurális hematoma, ICH: intrakraniális hematoma, ICP: intrakraniális nyomás, MABP: átlagos artériás nyomás, ICU: intensive care unit, CPP: agyi perfúziós nyomás, GH: növekedési hormon

5.5. MEGBESZÉLÉS

A traumás agysérülést követően kialakuló hypophysis működészavar jelentősége az utóbbi években közismertté vált, a betegek rutin ellátási protokollja azonban továbbra sem tisztázott. Az irodalomban leginkább az a kérdés, hogy kinek és mikor kell az agyalapi mirigy működését ellenőrizni, tekintettel arra, hogy a koponyatrauma nagyon gyakori, és a követés során változnak a hormonális eltérések.

Az első vizsgálatban traumás koponyasérülésen átesett betegek hypophysis funkcióját és a hypopituitarismusra hajlamosító tényezőket elemeztük hosszú távú endokrin követés során. A közepesen súlyos és súlyos agysérültek több mint fele (57,1%) szenvedett a hypophysis elégtelenség valamely formájában. Az irodalmi adatokkal összehasonlítva adataink a posttraumás hypopituitarismus előfordulásának felső tartományában vannak.

Az irodalomban mostanáig kevés adat állt rendelkezésre a 12 hónapon túli hormonális rendellenességekről. A jelen vizsgálat legfontosabb újdonsága, hogy a hosszú távú követés során jelentős változékonyságot tapasztaltunk az endokrin eltérésekben; a betegek 31,7%-ában legalább egy hormontengely működésében szignifikáns változás következett be egy éven túl: 19,5%-ban új hormonhiány alakult ki, míg 12,2%-ban valamely hormonális elégtelenség spontán megoldódott.

A korábbi közlésekkel összhangban a GH és a gonadotrop hormonok elégtelensége volt a leggyakrabban észlelt eltérés, 39.7 és 23.0%-ban. A hypogonadismus csak a férfi betegeket érintette. Az izolált hormonhiány volt a leggyakoribb, de fontos megemlíteni, hogy az érintett betegek 43,1%-ában több hormontengely működése is elégtelenné vált, és közepesen súlyos trauma után is észleltünk teljes adenohypophysis elégtelenséget. A klinikailag legnagyobb jelentőséggel bíró ACTH hiány a betegek 10%-át.

A sérülés súlyossága az összes hormonhiány független meghatározójának bizonyult. Az első endokrin vizsgálat során gyakrabban észleltünk hormonhiányt azoknál a betegeknél, akiknél fokális eltérést mutatott a CT vizsgálat, a késői hormonhiányokkal azonban csak a sérülés súlyossága korrelált. Az agysérülés típusa és a koponyaalapi törés más közlésekkel ellentétben nem volt meghatározó tényező. Első alkalommal sikerült összefüggést kimutatni a sebészi beavatkozás szükségessége és a multiplex hormonhiányok valamint a GH hiány között; GHD 9,33-szor gyakrabban fordult elő az idegsebészeti műtéten átesett betegek között. A GH termelés zavara kamradrain behelyezés után is gyakoribb volt, ami az agnyomás fokozódás lehetséges szerepére hívja fel a figyelmet. Más hormontengelyek működésének zavara nem függött a vizsgált paraméterektől.

A trauma körülményei és a sebészeti beavatkozások magyarázatot adnak a korai hormonális rendellenességekre, de önmagukban nem elegendőek a trauma után évekkel kifejlődő hormonhiányok megértéséhez. Az elméleti megfontolásoknak megfelelően a betegadatok között mi sem találtunk olyan tényezőt, amely a követés során kifejlődő új hormonális rendellenességet előre tudta volna jelezni.

A hypophysis károsodás pathomechanizmusának jobb megértése céljából 63 súlyos koponyasérülést szenvedett túlélőben tovább kerestük a hormonális rendellenességek prognosztikai faktorait a korai klinikai és laboratóriumi paraméterek között. A felvételkor észlelt részletes fizikai és laboratóriumi paraméterek nem mutattak szignifikáns összefüggést a hypophysis működészavarral. Az összefüggéseket tovább elemezve a korai hypophysis elégtelenség gyakoribb volt sebészi beavatkozás szükségessége és subduralis hematoma esetén, a késői hypophysis elégtelenség pedig szignifikánsan ritkábban fordult elő közlekedési baleset

után, valószínűleg azért, mert ezek a betegek lényegesen fiatalabbak voltak (27 vs. 47 év) és feltételezhető, hogy jobb regenerációs képességgel rendelkeztek.

Összefoglalva, adataink szerint a TBI után gyakori az agyalapi mirigy működési zavar, főleg súlyos sérüléseket követően. Kialakulásában az idegsebészeti intervenció független rizikófaktornak bizonyult. A poszttraumás akut időszak eseményei nem prediktívek a későbbi agyalapi mirigy funkcióra nézve. A hypophysis elégtelenség kialakulása dinamikus, súlyossága a hosszú távú követés során változhat a betegek jelentős százalékában. Az agyalapi mirigy károsodásával és regenerációjával kapcsolatban traumás koponyasérüléseket követően tudásunk még hiányos. Egy éven túli endokrin szűrés javasolt az operált, súlyos sérültek, vagy klinikai jeleket mutató betegekben, mivel esetükben hosszú távon változhat a hypophysis működés.

6. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- 6.1. Graves-Basedow-kór által okozott hyperthyreosisban a 2 évet meghaladó időtartamú tireosztatikus kezelés nem csökkentette a recidíva valószínűségét. A recidíva vonatkozásában rizikó tényezőnek bizonyult a 40 évnél fiatalabb életkor, a nagy strúma, a pozitív TRAK titer, a társuló autoimmun betegség, az endokrin orbitopathia és a Metothyryn allergia. Ritkábban recidiváltak a kombinált (tireosztatikum és L-thyroxin) kezelésben részesülő betegek. Nem befolyásolta a betegség kiújulását a nem, a pajzsmirigy göbössége és a negatív TRAK titer.
- 6.2. Graves-Basedow-kórban a pajzsmirigy tömeg és a szükséges radiojód aktivitás közötti összefüggés nem lineáris; 50 g-t meghaladó pajzsmirigy méret esetén 70 Gy elnyelt dózis elégtelen a hyperthyreosis rövid távú megszüntetésére. Az elnyelt dózis emelésével (100 Gy-ig) és egyéni dózisszámítással nagy golyvák esetén is kielégítő terápiás eredmény érhető el. A késői (7 napos) jódfelvételi érték meghatározásával az effektív felezési idő megfelelő pontossággal számítható.
- 6.3. A ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia hatékonyan alkalmazható a ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbök további vizsgálatára. A magas MIBI felvétel jelentősen növeli a differenciált pajzsmirigyrák valószínűségét, míg az alacsony felvétel gyakorlatilag kizárja azt. A MIBI szcintigráfia azoknál a betegeknél lehet a leghasznosabb módszer, ahol a malignitás rizikója alacsony, vagy az FNA értékelhetősége korlátozott (mint a follicularis rákok). Ha a benignus és malignus tumorokat együttesen tekintjük, a MIBI szcintigráfia fajlagossága nagyon magas, ami segít a műtéti indikáció felállításában.
- 6.4. A radiojód kezelés után végzett SPECT/CT hasznos módszer a DTC-ben szenvedő betegek korai rizikóbesorolása szempontjából, jelentősen befolyásolja a betegek további kezelését, ez alapján javasolt beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek rizikóklasszifikációjába. Az ATA és ETA rizikóbesorolási módszerek érzékenyek és magas negatív prediktív értékkel rendelkeznek, de kevésbé fajlagosak a postterápiás SPECT/CT-hez viszonyítva. A postterápiás SPECT/CT jobb diagnosztikus pontossággal rendelkezik, mint a ma rutinszerűen használt rizikóbecslő algoritmusok.
- 6.5. A thyreoglobulin fontos prognosztikai marker DTC-ben, mérése javasolt a RAI kezelés előtt és a beteg követése során egyaránt. A postoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke ugyanakkor elmarad a posztoperatív nem stimulált értékekhez viszonyítva. A követés során mért nem stimulált Tg értékek kiváló prognosztikai értékkel rendelkeznek, mind az alacsony, mind az emelkedő Tg értéknek jelentősége van. A követés során mért legmagasabb Tg különítette el legjobban a tumormenteseket és a maradék betegséggel élőket, 7,7 ng/ml fölé emelkedő nem stimulált Tg 30-szoros rizikónövekedést jelentett.
- 6.6. Kidolgoztunk és validáltunk egy új LC-MS módszert a szérum összkortizol és a szérum szabad kortizol meghatározására. Az új módszer alkalmas pontos molekula tömeg alapján a kortizol mennyiségi meghatározására különböző mátrixokban. Az összkortizol szint mérés egyszerű, pontos és költséghatékony.
- 6.7. Az LC-MS módszerrel mért össz- és szabad kortizol értékek hasznos prognosztikai markernek bizonyultak kritikus állapotú betegek esetén. A kortizol koncentrációk prognosztikus értéke a halálozás előrejelzésében hasonló a rutinszerűen használt klinikai halálozási pontrendszerekéhez (APACHE II és SAPS II), melyeket ma a legjobbnak tartanak a halálozási rizikó megítélésére. A magasabb kortizol szinttel rendelkező kritikus állapotú betegek halálozási rizikója magasabb; a kritikus állapot különböző időpontjaiban mért kortizol koncentrációk a halálozás független előre jelzői.

- 6.8. A súlyos, illetve közép súlyos TBI-t elszenvedett betegek között az adenohypophysis elégtelenség prevalenciája 57.1 %-nak bizonyult. Hosszú távú követés során jelentős változékonyságot tapasztaltunk az endokrin eltérésekben; a betegek 31,7%-ában legalább egy hormontengely működésében szignifikáns változás következett be egy éven túl: 19,5%-ban új hormonhiány alakult ki, míg 12,2%-ban valamely hormonális elégtelenség spontán megoldódott. A koponya/agy sérülés típusa és a hypophysis működési zavar között nem igazolódott statisztikailag szignifikáns összefüggés. A növekedési hormon termelésének zavara gyakoribb volt a súlyos koponyasérülést, kamradrain behelyezést és idegsebészeti műtétet követően. A férfi nem hajlamosított secunder hypogonadismus megjelenésére. A többszörös hormonhiányok kifejlődése a trauma súlyosságával és az idegsebészeti műtéttel korrelált. Minden hormon hiány gyakoribb volt súlyos fejsérülést és kamradrain behelyezést követően. A secunder hypogonadismus, hypothyreosis és hypadrenia kialakulásával kapcsolatban nem igazolódott független rizikófaktor.
- 6.9. A korai, akut felvételt követően részletesen dokumentált klinikai és laboratóriumi paraméterek elemzése során nem találtunk olyan prediktív tényezőt, mely segíthetné a későbbi hypophysis működési zavar szempontjából nagy rizikójú betegcsoport elkülönítését. Eredményeink megerősítik a rendszeres endokrin szűrés fontosságát a súlyos koponyasérülést túlélő betegek követése során.

7. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA

A Graves-Basedow-kór ellátása során fontos a betegség kiújulását előre jelző rizikótényezők értékelése. A két éves időtartamot meghaladó tireosztatisztikus kezelés nem véd a recidívától, a tartós gyógyszeres kezelés helyett a magas rizikójú esetekben az ablatív kezelés mérlegelendő.

A Graves-Basedow-kór radiojód kezelése során bevezetett, a pajzsmirigy tömegre és a 7. napos jódfelvételi értékre alapozott egyéni dózisszámítás megfelelő terápiás eredményt adott, a közlemény megjelenését követően a Debreceni Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán, majd 2004 óta a Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézetében rutin eljárásá vált.

A ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia diagnosztikai szerepét értékelő közleményünk eredménye tankönyvi adattá vált és a módszer ma rutinszerűen alkalmazott a differenciáldiagnosztikai kérdést jelentő pajzsmirigy göbök kivizsgálása során.

A differenciált pajzsmirigyrák nagy dózisú radiojód kezelését követően végzett SPECT/CT diagnosztikai és prognosztikai szerepe jobbnak bizonyult a jelenleg használt rizikóbecslő módszereknel, jelentősen módosíthatja a további kezelést, ezért javasolt beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek ellátásának algoritmusába.

A thyreoglobulin alapvető tumormarker DTC-ben, mérése javasolt a radiojód kezelés előtt és a beteg követése során egyaránt. A postoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke jó, ugyanakkor elmarad a posztablatív nem stimulált értékekhez viszonyítva. A követés során mért nem stimulált Tg értékek kiváló prognosztikai értékkel rendelkeznek, korán felhívják a figyelmet a maradék vagy kiújuló betegségre.

A modern képalkotó módszerek és érzékeny laboratóriumi marker birtokában módosítást igényel az a korábbi elképzelés, hogy a DTC gyakran recidivál; az esetek jelentős részében maradék betegségről van szó, amely a korábbi módszerekkel nem volt kimutatható. A gondos korai állapotfelmérés (amelyben alapvető szerepe van a SPECT/CT-nek és a Tg értéknek) lehetőséget ad a maradék betegség felderítésére, radikális kezelésére és a beteg teljes gyógyulására.

Kidolgoztunk egy új LC-MS módszert a szérum összkortizol és a szérum szabad kortizol meghatározására. Az összkortizol szint mérése egyszerű, pontos és költséghatékony, átmenetileg a rutin diagnosztika céljait is szolgálta a PTE Laboratóriumi Medicina Intézetben. A szérum szabad kortizol meghatározás új adatokat szolgáltatott kritikus állapotú betegek mellékvese működéséről és alapvetően megkérdőjelezte a relatív mellékvese elégtelenség teóriáját. A kritikus állapotra adott kortizol válasz arányosnak tűnik a betegség súlyosságával. A magasabb kortizol szinttel rendelkező kritikus állapotú betegek halálozási rizikója magasabb volt, a kritikus állapot különböző időpontjaiban mért kortizol szintek a halálozás független előre jelzőinek bizonyultak. Kérdés, hogy a kortizol szint további emelésének van-e jótékony hatása a betegség kimenetelére? További vizsgálatok szükségesek refrakter szeptikus sokkban szenvedő betegek esetén, akiknél a nagy dózisú hydrocortison kezelés ma rutin eljárás.

A súlyos és közepesen súlyos traumás agykárosodást szenvedett betegek között az adenohypophysis elégtelenség gyakori volt, hosszú távú követés során dinamikusan változóknak bizonyult, alátámasztva a rendszeres endokrin szűrés fontosságát. Reméljük, hogy a közleményekkel sikerült felhívni az agysérült betegeket ellátó kollégák figyelmét erre a korábban elhanyagolt területre. A megfelelő hormonpótló kezelés hozzájárul a betegek jobb életkilátásaihoz és életminőségéhez.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Boján Ferenc professzor úrnak, akinél TDK munkámat elkezdtem és a tudományos gondolkodás felé irányította figyelmemet, nála tanultam az első kísérleti módszereket is. Emberként és tudósként is példaképemnek tekintem Kertai Pál professzor urat, aki lehetőséget adott a szűk szakmai problémák mellett az élet nagy kérdéseinek megbeszélésére is. Hálával tartozom Leövey András professzor úrnak, aki mellett belgyógyásszá váltam, kezdettől fogva bevont az endokrin munkacsoport tevékenységébe és megszerettette velem az endokrinológiát. Sok évet dolgoztam Kovács Péter professzor úr mellett, aki megtanított a belgyógyászatra és máig is barátomnak tudhatom. A Debreceni Egyetem I. Belklinikán mindenkitől tanultam valamit, legközelebbi munkatársaim voltak Bakó Gyula, Boda Judit, Fórizs Erzsébet, Karádi Zsolt, Nagy Endre, Paragh György, Szabó Jenő, Sztojka Ilona, Varga József, Varga Zsuzsa, hálás vagyok, hogy együtt dolgozhattunk. Köszönettel tartozom Győry Ferenc sebész barátomnak, akivel több, mint két évtizede dolgozunk együtt. Paragh György professzor úr később intézetvezetőként is segítette a munkámat, nagyon köszönöm. Nagy Endre professzor úr lett a PhD témavezetőm, ő tette lehetővé, hogy 2 éves ösztöndíjjal az USA, University of Michigan-n James R. Baker professzor úr laborjában dolgozzak, ami alapvetően meghatározta tudományos életutamat, köszönet érte. A University of Michigan-n Su He Wang, Hiroko Yamazaki, Patricia L. Arscott, Saho Utsugi és James D. Bretz voltak a munkatársaim, hat közlemény jelzi a közös munkát, köszönöm nekik.

2004-ben Tóth Kálmán professzor úr meghívására lehetőségem nyílt a PTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán folytatni a szakmai munkát, nagyon köszönöm professzor úrnak a folyamatos szakmai és emberi támogatást, barátságát. Az endokrin munkacsoportban kollégáim Bódis Beáta, Nemes Orsolya, Rucz Károly, akikre mindenben számíthatok. PhD hallgatóim Papp Judit, Tarjányi Zita, Nemes Orsolya, Sárosi Veronika, Szujó Szabina, akik nélkül nem készülhetett volna el ez az értekezés, köszönöm nekik. Kenyeres Pétert a statisztikai értékelésben nyújtott segítségért illeti köszönet. Nagy megtiszteltetés számomra, hogy a PTE Klinikai Központban számos nagyszerű kollégával dolgozhatom együtt; Kovács L. Gábor professzor úr Pécsre érkezésem óta mindenben támogatott, köszönöm szakmai segítségét, barátságát. Montsko Gergelynek köszönöm a kortizol mérés kidolgozásában nyújtott alapvető segítségét; Büki András és Dóczi Tamás professzor úrnak, Czeiter Endrének, Kovács Noéminek a koponyatraumát követő hypophysis elégtelenség vizsgálata során kapott támogatást, Zámbo Katalin professzor asszonynak, Schmidt Erzsébetnek, Szabó Zsuzsának, Bán Zsuzsának, Szekeres Saroltának a SPECT/CT vizsgálatok értékelése során az együttműködést.

Külön szeretnék köszönetet mondani férjemnek, Bajnok Lászlónak, akivel a szakmai életben is kezdettől fogva együtt dolgozhattam, szinte minden tudományos munkát együtt végeztünk; nagyszerű dolog, hogy mindenben számíthatok rá és ma is ő az első, akivel egy szakmai kérdést szeretnék megbeszélni. Nemcsak a magánéletben társam, de barátom, munkatársam, tanácsadóm és kritikusom is.

Köszönöm az I. Belklinika minden munkatársának, akik pályám során segítettek.

Kiemelten köszönettel tartozom a mindennapi munkában támaszaimnak, Bódis Anna és Litz Adrienn asszisztenseknek is.

Köszönöm családomnak, gyerekeimnek, hogy támogattak, elszenveték a nélkülözést, amikor a tudományos munka elvont tőlük.

9. KÖZLEMÉNYEK

9.1. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Mezősi E, Calinescu R, Nemes O, Bódis B, Ruzsa D, Bajnok L. Hyperthyreosis-recidíva Basedow-kórban, tartós tiroosztikus kezelés után. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(2) 109-113. (2006)
2. Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, Galuska L, Leovey A. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: Is more than seven-thousand rad target dose necessary? THYROID 9:(9) 865-869. (1999)
Q1, IF: 1.899
3. Mezősi E. Hyperthyreosis. ORVOSI HETILAP 147:(28) 1309-1314. (2006)
Q3
4. Mezosi E, Bajnok L, Gyory F, Varga J, Sztojka I, Szabo J, Galuska L, Leovey A, Kakuk G, Nagy E. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 26:(8) 798-803. (1999)
Q1, IF: 3.239
5. Mezősi E. Az eutireoid pajzsmirigygöbök kivizsgálása: kommentár. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 17:(3) pp. 28-29. (2010)
6. Mezősi E. Kommentár: Pajzsmirigygöbök. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 20:(11) 26-27. (2013)
7. Szujó S, Sira L, Bajnok L, Bodis B, Gyory F, Nemes O, Rucz K, Kenyeres P, Valkusz Z, Sepp K, Schmidt E, Szabo Z, Szekeres S, Zambo K, Barna S, Nagy EV, Mezosi E. The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study. ONCOTARGET 8:(45) 79825-79834. (2017)
Q1
8. Mezősi E. Amit a differenciált pajzsmirigyrákról tudni kell. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 70:(1) pp. 19-21. (2017)
9. Szujó S, Bajnok L, Bodis B, Nemes O, Rucz K, Mezosi E. A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek gyógyulási esélyei. Egy hazai centrum tapasztalatai. ORVOSI HETILAP 159:(22) pp. 878-884. (2018)
Q4, IF: 0.322
10. Szujó S, Bajnok L, Bodis B, Nagy Z, Nemes O, Rucz K, Mezosi E. The prognostic role of postoperative stimulated and postablative non-stimulated thyroglobulin in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Közlés alatt
11. Montskó G, Tarjányi Z, Mezősi E, Kovács GL. A validated method for measurement of serum total, serum free, and salivary cortisol, using high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution ESI-TOF mass spectrometry. ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY 406:(9-10) 2333-2341. (2014)
Q1, IF: 3.436
12. Tarjányi Z, Montskó G, Kenyeres P, Márton Z, Hágendorn R, Gulyás E, Nemes O, Bajnok L, Kovács GL, Mezősi E. Free and total cortisol levels are useful prognostic markers in critically ill patients: a prospective observational study. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 171:(6) 751-759. (2014)
Q1, IF: 4.069
13. Kovács GL, Mezősi E. Klinikai laboratóriumok az endokrinológia szolgálatában. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 19:(9) 10-16. (2012)

14. Mezősi E, Nemes O. Hypophysiselégtelenség. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62:(5) 347-354. (2009)
15. Nemes O, Kovacs N, Czeiter E, Kenyeres P, Tarjanyi Z, Bajnok L, Buki A, Doczi T, Mezősi E. Predictors of post-traumatic pituitary failure during long-term follow-up. HORMONES INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 14:(3) 383-391. (2015)
16. Nemes O, Kovacs N, Szujó S, Bodis B, Bajnok L, Buki A, Doczi T, Czeiter E, Mezősi E. Can early clinical parameters predict post-traumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? ACTA NEUROCHIRURGICA 158:(12) 2347-2353. (2016)
megosztott utolsó szerzőség Czeiter E. és Mezősi E. között

Q3, IF: 1.19

Q1, IF: 1.881

9.2. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Bajnok L, Varga J, Mezősi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Galuska L, Leovey A. A hyperthyreosis radiojód terápiájának szempontjai. ORVOSKÉPZÉS 73:(2) 91-98. (1998)
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. Egyéb szerzőség: Mezősi E (kollaborációs közrem.); European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 154:(6) 787-803. (2006)
3. Gyory F, Lukacs G, Nagy EV, Juhasz F, Mezősi E, Szakall S, Math J, Balazs G. Differenciált pajzsmirigy carcinoma: prognosztikai faktorok vizsgálata. MAGYAR SEBÉSZET 54:(2) pp. 69-74. (2001)
4. Gyory F, Balazs G, Nagy EV, Juhasz F, Mezősi E, Szakall S, Math J, Lukacs G. Differentiated thyroid cancer and outcome in iodine deficiency. EUROPEAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY 30:(3) pp. 325-331. (2004)
5. Sarkadi M, Mezősi E, Bajnok L, Deák V, Keszthelyi Z, Schmidt E, Szabó Z, Zámbo K. Pajzsmirigyrák nagy dózisu kezelése után végzett egésztest szcintigráfia tapasztalatai. RADIOGRÁFUS 1:(1) pp. 29-35. (2008)
6. Sarkadi M, Zámbo K, Schmidt E, Szabó Z, Szekeres S, Mezősi E, Bajnok L, Horváth A, Weninger C, Dérczy K. SPECT/CT a pajzsmirigy daganatok diagnosztikájában és terápiás utánkövetésében. IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY/INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 9:(6) pp. 23-27. (2010)
7. Buki A, Kovacs N, Czeiter E, Schmid K, Berger RP, Kobeissy F, Italiano D, Hayes RL, Tortella FC, Mezősi E, Schwarcz A, Toth A, Nemes O, Mondello S. Minor and repetitive head injury In: Schramm J (szerk.) Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Cham (Németország): Springer International Publishing, 2015. pp. 147-192.
8. Szujó S, Farkas R, Illényi L, Kálmán E, Schmidt E, Mangel L, Mezősi E. Successful Reinduction Therapy by Sorafenib in Oncocytic Follicular Thyroid Cancer: a Case Report. JSM CHEMISTRY 4:(3) Paper 1028. 4 p. (2016)
9. Kocsis J, Szekanecz É, Bassam A, Uhlyarik A, Pápai Z, Rubovszky G, Mezősi E, Rucz K, Garai I, Nagy E, Uray I, Horváth Z. First Line Sorafenib Treatment for Metastatic

Medullary Thyroid Cancer: Efficacy and Safety Analysis. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES doi: 10.1055/s-0044-100378. (2018)

Q2, IF:1.623

9.3. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

9.3.1. FOLYÓIRATCIKKEK

1. Szabo J, Forizs E, Bako G, Mezosi E, Leovey A. Detectability of antibodies directed against different thyroid structures by indirect immunofluorescence, with Graves' patients' sera: a prospective study. RADIOBIOLOGIA RADIOTHERAPIA 28:(5) 590-595. (1987)
2. Szabó J, Márián T, Balkay L, Mezősi E, Trón L. Short term effect of TSH on the intracellular pH of porcine thyroid cells in suspension. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY 13: pp. 19-23. (1994)
3. Szabo J, Foris G, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G, Sztojka I, Leovey A. Parameters of respiratory arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear granulocytes from patients with various thyroid diseases. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES 104:(2) pp. 172-176. (1996)
- IF:0.961**
4. Nagy E, Mezosi E, Leovey A. A pajzsmirigy betegségeinek molekuláris biológiája. ORVOSI HETILAP 137:(11) pp. 563-568. (1996)
5. Boda J, Paragh G, Szabo J, Mezosi E, Nagy E. Lipoprotein (a) vizsgálatok pajzsmirigybetegségekben. ORVOSI HETILAP 138:(Suppl 2.) pp. 2307-2309. (1997)
6. Berczi C, Mezősi E, Lukács G, Balázs G. A preoperatív lokalizációs eljárások jelentősége a primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomiákban. MAGYAR SEBÉSZET 50:(4) pp. 195-198. (1997)
7. Szabo J, Foris G, Keresztes T, Csabina S, Varga Z, Bako G, Mezosi E, Nagy E, Paragh G, Leovey A. Heterogeneous signal pathways through TSH receptors in porcine thyroid cells following stimulation with Graves' immunoglobulin G. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 139:(3) pp. 355-358. (1998)
- IF:2.101**
8. Nagy V, Mezosi E, Burch HB, Koncz A, Zilahi Z, Bundik Z, Leovey A. Az endocrin ophthalmopathia patogenezise: új orbita-autoantigén azonosítása nyúlban termelt TSH-receptor elleni antitestekkel. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 52: pp. 281-284. (1999)
9. Mohácsi A, Nagy E, Varga Z, Sályi Á, Mezősi E, Leövey A. A szérum endotelin-1 koncentrációjának vizsgálata pajzsmirigybetegségekben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 52:(3) pp. 273-276. (1999)
10. Gyory F, Lukacs G, Juhasz F, Mezosi E, Szakall S, Vegh T, Math J, Balazs G. Surgically treated Hashimoto's thyroiditis. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 38:(3-4) pp. 243-247. (1999)
- Q4**
11. Berczi C, Mezősi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukács G, Balázs G. A Technetium-99m-sestamibi és Technetium-99m-per technetate szcintigráfia jelentősége a primer hyperparathyreosis preoperatív diagnosztikájában. MAGYAR RADIOLÓGIA 73:(1) pp. 13-17. (1999)

12. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, Toth L, Szabo J, Karanyi Z, Leovey A. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 142:(6) pp. 591-597. (2000)

Q1, IF:2.315

13. Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Z, Pakozdy Z, Nagy P, Gyory F, Szabo J, Bajnok L, Leovey A, Kakuk G, Nagy EV. Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 143:(4) pp. 479-483. (2000)

Q1, IF:2.315

14. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S, Baker JR. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. JOURNAL OF IMMUNOLOGY 168:(5) pp. 2470-2474. (2002)

Q1, IF:7.014

15. Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 87:(9) pp. 4264-4272. (2002)

Q1, IF:5.199

16. Bretz JD, Mezosi E, Giordano TJ, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Inflammatory cytokine regulation of TRAIL-mediated apoptosis in thyroid epithelial cells. CELL DEATH AND DIFFERENTIATION 9:(3) pp. 274-286. (2002) Megosztott elsőszereplőség Bretz JD és Mezosi E között

Q1, IF:5.701

17. Berczi C, Mezosi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukacs G, Balazs G. Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. EUROPEAN RADIOLOGY 12:(3) pp. 605-609. (2002)

Q1, IF:1.37

18. Gazdag A, Mezősi E, Nagy VE. A tartós hypocalcaemia klinikuma, differenciáldiagnózisa és kezelése. APPENDIX (EGER) 5:(3-4) pp. 69-76. (2003)

19. Wang SH, Mezosi E, Wolf JM, Cao ZY, Utsugi S, Gauger PG, Doherty GM, Baker JR. IFN gamma sensitization to TRAIL-induced apoptosis in human thyroid carcinoma cells by upregulating Bak expression. ONCOGENE 23:(4) pp. 928-935. (2004)

Q1, IF:6.318

20. Mezosi E, Wang SH, Utsugi S, Bajnok L, Bretz JD, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor (TNF)-alpha sensitize human thyroid epithelial cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis through increases in procaspase-7 and bid, and the down-regulation of p44/42 mitogen-activated protein kinase activity. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 89:(1) pp. 250-257. (2004)

Q1, IF:5.778

21. Nemes O, Rostás T, Mezősi E, Bajnok L, Nemes J. Terápiarezisztens hypertóniát okozó arteria renalis stenosis kezelése angioplasticával és stent implantációval: esetbemutató. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 9:(2) pp. 119-124. (2005)

22. Mezosi E, Szabo J, Nagy EV, Borbely A, Varga E, Paragh G, Varga Z. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes. JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 185:(1) pp. 121-129. (2005)

Q1, IF:3.059

23. Mezosi E, Wang SH, Utsugi S, Bajnok L, Bretz JD, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Induction and regulation of Fas-mediated apoptosis in human thyroid epithelial cells. MOLECULAR ENDOCRINOLOGY 19:(3) pp. 804-811. (2005)

Q1, IF:5.807

24. Kovács T, Mezősi E, Kovács P, Jenei Z, Nagy E. Differenciál-diagnosztikai dilemmák primer hyperaldosteronizmusban: Esetismertetés. APPENDIX (EGER) 6:(1-2) pp. 19-23. (2005)
 25. Gyory F, Mezosi E, Szakall S, Bajnok L, Varga E, Borbely A, Gazdag A, Juhasz I, Lukacs G, Nagy EV. Establishment of the hu-PBL-SCID mouse model for the investigation of thyroid cancer. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES 113:(7) pp. 359-364. (2005)
- Q1, IF:1.882**
26. Molnar Z, Szabo Z, Gazdag A, Jenei K, Jakab A, Mezosi E, Lenkey A, Boda J, Varga E, Karanyi Z, Major T, Poka R, Erdei A, Nagy EV. Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(2) pp. 114-119. (2006)
 27. Hubina E, Czirják S, Görömbey Z, Julesz J, Kovács GL, Kovács L, Laczi F, Magony S, Mezősi E, Nemes O, Rácz K, Szabolcs I, Szigeti-Csucs N, Szucs N, Toth M, Goth M. A felnőttkori növekedéshormon-pótló kezelés 10 éves hazai tapasztalatai. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(2) pp. 71-82. (2006)
 28. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL 56:(11) pp. 1542-1549. (2007)
- Q1, IF:2.647**
29. Nagy Z, Nemes O, Rucz K, Keszthelyi Z, Bódis B, Karádi O, Bajnok L, Mezősi E. Propiltiouracil indukálta autoimmun kórképek. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61:(3) pp. 220-223. (2008)
 30. Bajnok L, Csongradi E, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. ATHEROSCLEROSIS 197:(1) pp. 363-367. (2008)
- Q1, IF:4.601**
31. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of Serum Resistin Level to Traits of Metabolic Syndrome and Serum Paraoxonase 1 Activity in a Population with a Broad Range of Body Mass Index. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES 116:(10) pp. 592-599. (2008)
- Q1, IF:1.896**
32. Ujhelyi B, Erdei A, Galuska L, Varga J, Szabados L, Balazs E, Bodor M, Cseke B, Karanyi Z, Leovey A, Mezosi E, Burman KD, Berta A, Nagy EV. Retrobulbar 99mTc-diethylenetriamine-pentaacetic-acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. THYROID 19:(4) pp. 375-380. (2009)
- Q1, IF:2.602**
33. Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Keszthelyi Z, Nagy Z, Nemes O, Mezősi E. A nem megfelelő TSH-szekréció szindrómáról három eset kapcsán. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62:(5) pp. 404-409. (2009)
 34. Peti A, Csiky B, Guth E, Kenyeres P, Varga Z, Seres I, Jenei Z, Juhasz M, Mezosi E, Paragh G, Kovacs GL, Bajnok L. Associations of Adiponectin with Paraoxonase 1 and sE-Selectin in Hemodialyzed Patients. KIDNEY AND BLOOD PRESSURE RESEARCH 32:(5) pp. 360-365. (2009)
- Q2, IF:1.714**

35. Mezősi E, Nemes O. A hypophysisadenomák kezelése. ORVOSI HETILAP 150:(39) pp. 1803-1810. (2009)

Q3

36. Bódis B, Tschürtz N, Mauer Z, Keszthelyi Z, Nagy Z, Kenyeres P, Mezősi E, Bajnok L. Az éhomi vércukorszint prediktív értéke a szénhidrátanyagcsere-zavarok előfordulása szempontjából. DIABETOLOGIA HUNGARICA 17:(2) pp. 151-158. (2009)

37. Mezősi E. Endokrin betegségek a terhesség alatt. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 73:(3) pp. 141-147. (2010).

38. Mezősi E, Zámbo K, Bajnok L. Radiojód-kezelés nemző korú nőkben és férfiakban: fertilitás, terhesség, magzat, újszülött. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 63:(3) pp. 175-178. (2010)

39. Bajnok L, Mezősi E. A pajzsmirigybetegségek általános orvosi útmutatója. GRANUM: ORVOSI SZAKMAI FOLYÓIRAT 13:(3-4) pp. 33-38. (2010)

40. Szabados E, Toth K, Mezosi E. Use of octreotide in the treatment of chylopericardium. HEART & LUNG 40:(6) pp. 574-575. (2011)

Q2, IF:1.036

41. Peti A, Csiky B, Guth E, Kenyeres P, Mezosi E, Kovacs GL, Bajnok L. Effect of Oxidative Stress in Hemodialysed Patients. E-JIFCC -THE ELECTRONIC JOURNAL OF THE INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE 22:(2) pp. 45-51. (2011)

Q2, IF:1.714

42. Nemes O, Csiszár A, Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Gulyás E, Tarjányi Z, Nagy Z, Dóczi T, Mezősi E. Hypophysisadenomás betegek gondozásával szerzett tapasztalataink. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 64:(5) pp. 273-278. (2011)

43. Nemes O, Mezősi E. Szomatosztatinreceptor-ligandok helye az acromegalia kezelésében. ORVOSI HETILAP 152:(18) pp. 715-721. (2011)

Q3

44. Samson L, Czegeny I, Mezosi E, Erdei A, Bodor M, Cseke B, Burman KD, Nagy EV. Addition of chlorine during water purification reduces iodine content of drinking water and contributes to iodine deficiency. JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION 35:(1) pp. 21-24. (2012)

Q2, IF:1.654

45. Mezosi E, Bajnok L, Toth K. A szív mint endokrin szerv. ORVOSI HETILAP 153:(51) pp. 2041-2047. (2012)

Q3

46. Papp J, Sándor B, Vámos Z, Botor D, Tóth A, Rábai M, Kenyeres P, Cséplő P, Juricskay I, Mezősi E, Koller Á, Tóth K. Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination: in vitro and in vivo comparisons. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 56:(1) pp. 1-12. (2014)

Q2, IF:2.242

47. Gáspár B, Bódis B, Nemes O, Szujó S, Bajnok L, Mezősi E. A hyponatraemia előfordulása és okai egy belgyógyászati-endokrinológiai osztály kétéves beteganyagában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 67: pp. 399-405. (2014)

48. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, Van Der Lely AJ, Biermasz N, Bolanowski M, Coculescu M, Schopohl J, Racz K, Glaser B, Goth M, Greenman Y, Trainer P, Mezosi E, Shimon I, Giustina A, Korbonits M, Bronstein MD, Kleinberg D, Teichman S, Gliko-Kabir I, Mamluk R, Haviv A, Strasburger C. Safety and Efficacy of Oral Octreotide in Acromegaly: Results of a Multicenter Phase III Trial. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 100:(4) pp. 1699-1708. (2015)

Q1, IF:5.455

49. Mangel L, Laszlo Z, Varga Z, Sebestyen Z, Szappanos S, Locsei Z, Mezosi E, Horvath OP, Battyani I, Zemplenyi A, Foldi I, Kollar L. Hasüregi daganatáttétek stereotaxiás sugárkezelése egy ülésben: Beszámoló az első hazai, koponyán kívüli sugársebészeti beavatkozásról. ORVOSI HETILAP 156:(39) pp. 1593-1599. (2015)

Q3

50. Labadi A, Grassi ES, Gellen B, Kleinau G, Biebermann H, Ruzsa B, Gelmini G, Rideg O, Miseta A, Kovacs GL, Patocs A, Felszeghy E, Nagy EV, Mezosi E, Persani L. Loss-of-Function Variants in a Hungarian Cohort Reveal Structural Insights on TSH Receptor Maturation and Signaling. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 100:(7) pp. E1039-E1045. (2015)

Q1, IF:5.455

51. Sárosi V, Balikó Z, Smuk G, László T, Szabó M, Ruzsics I, Mezősi E. The Frequency of EGFR Mutation in Lung Adenocarcinoma and the Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in a Hungarian Cohort of Patients. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 22:(4) pp. 755-761. (2016)

Q2, IF:1.736

52. Nemes O, Mezősi E. A tumorelles kezelés hatása a hypophysis működésre. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 69:(2-3) pp. 117-122. (2016)

53. Hussein T, Mezosi E, Bodis B, Nemes O, Rucz K, Bajnok L. Renin- és aldosteronvizsgálat hypertóniás betegekben. ORVOSI HETILAP 157:(21) pp. 830-835. (2016)

Q4, IF:0.349

54. Bódis B, Várady E, Szukits S, Dezső D, Szabó VA, Nemes O, Rucz K, Kenyeres P, Mezősi E, Bajnok L. Az epicardiális zsírszövet, a májdenzitás és a Ca-score összefüggésének vizsgálata coronaria-CT-vizsgálaton átesett betegeken. METABOLIZMUS 4: p. 255. (2016)

55. Miko E, Meggyes M, Doba K, Farkas N, Bogar B, Barakonyi A, Szereday L, Szekeres-Bartho J, Mezosi E. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure. JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY 124: pp. 62-70. (2017)

Q1, IF:2.798

9.3.2. KÖNYVRÉSZLEK

1. Mezősi E, Szücs S, Sárközi S, Fórizs E, Szabó J, Leövey A. The effect of anti-microsomal antibodies on thyroid peroxidase activity. In: Deckart HF, Strehlau E (szerk.) New Aspects in Thyroid Diseases. Berlin; New York: De Gruyter Verlag, 1992. pp. 15-24.
2. Forizs E, Penyige A, Jenei Z, Fulop T, Szabo J, Mezosi E, Seres I, Leovey A. Guanyl nucleotide regulatory proteins and GTP-ase activity in normal and hyperthyroid human thyroid tissue and polymorphonuclear granulocytes. In: Deckart HF, Strehlau E (szerk.) New Aspects in Thyroid Diseases. Berlin; New York: De Gruyter Verlag, 1992. pp. 53-60.
3. Bako G, Nagy E, Forizs E, Szabo J, Karanyi Zs, Mezosi E, Leovey A. Changes of level of thyroid autoantibodies (TBII, TSAb, anti-HTG, anti-TPO) during metimazole treatment of patients with Basedow's disease. In: Reinwein D, Weinheimer B (szerk.) Schilddrüse. Therapie der Hyperthyreose. Berlin; New York: Walter de Gruyter, 1994. pp. 85-90.
4. Szabó J, Seres I, Mezősi E, Varga Zs, Nagy E, Paragh Gy, Leövey A. The effect of thyroid dysfunction on the cytosolic free calcium concentration of human polymorphonuclear

- granulocytes. In: Braverman LE (szerk.) Thyroid and Trace Elements: 6th Thyroid Symposium. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing Ltd., 1996. pp. 271-274.
5. Mezősi E. Idiopathiás hypercalciuria (esettanulmány). In: Kakuk Gy, Kárpáti I (szerk.) Nephrologia. 494. p. Debrecen, Magyarország: Airport Travel Kft. 1999. pp.71-74.
 6. Nagy EV, Mezősi E. Krízisállapotok az endokrinológiában. In: Balogh S, Morva L (szerk.) 25 éves az Alapszintű Sürgősségi Ellátási Munkacsoport. Budapest: Aftalion Kiadó, 2003. pp. 331-341.
 7. Mezősi E. Terhesség és endokrin kórképek. In: Leövey A (szerk.) A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. 1054 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2001. pp. 530-535.
 8. Mezősi E. Daganatos betegségek és a vese. In: Kakuk György (szerk.) Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve. 1201 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 1056-1066.
 9. Mezősi E. Fontosabb endocrin betegségek időskorban. In: Hazafi Klára, Székely Miklós (szerk.) Gerontológia, geriátria. 205 p. Pécs: PTE OEKK ETK, 2007. pp. 103-108.
 10. Kovács GL, Toldy E, Lőcsei Z, Mezősi E. Endokrinológiai laboratóriumi vizsgálatok. In: Debreczeni L, Kovacs GL (szerk.) Gyakorlati laboratóriumi medicina. 537 p. Budapest: Literatura Medica Kiadó Kft., 2008. pp. 397-424.
 11. Mezősi E A PCO kezelése – a meddőség kezelése – metformin In: Lakatos Péter, Speer Gábor (szerk.) Policisztás ovarium szindróma: gyakorlati útmutató. Budapest: Semmelweis Kiadó, 2009. pp. 83-85.
 12. Mezősi E. Kőszegi T. A fehérjék mint neuroendokrin hormonok a klinikai laboratóriumi kutatásokban. In: Ludány Andrea (szerk.) A fehérjekutatás modern módszertana. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 341-346.
 13. Mezősi E. Komoly S. Anyagcsere-, endokrin- és egyéb alapbetegségekhez társuló neuropátiák. In: Csernus Valér, Kállai János, Komoly Sámuel (szerk.) Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon. Pécs: Dialóg Campus Kiadó, 2016. pp. 219-234.
 14. Mezősi E. A hypophysis betegségei In: Tulassay Z (szerk.) Klinikai belgyógyászat. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2017. 675-681.
 15. Mezősi E. Endokrin kórképek és terhesség. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rácz K (szerk.) Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. 832 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2017. pp. 416-428.

Mezősi Emese tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2019.03.25)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	69	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	37	577	664
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	7	7
szakcikk, magyar nyelvű	---	25	2	3
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	5	3	3
rövid közlemény	---	1	0	0
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	20	---	---	---
idegen nyelvű	---	5	2	4
magyar nyelvű	---	7	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	8	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	1	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	8	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	82	591	681
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	90	---	591	681
V. További tudományos művek	11	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	9	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	0	0
Öltalmak, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás¹	---	---	591	681
Hirsch index⁶	17	---	---	---
g index⁶	29	---	---	---

Speciális tudánymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	14	185
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	15	29
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2003) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	48	342
Az utolsó 10 év (2009 - 2019) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	33	119
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	79	11,6%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	269
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	5	2164

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok
2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat

Készült: 2019. március 25. 10:28